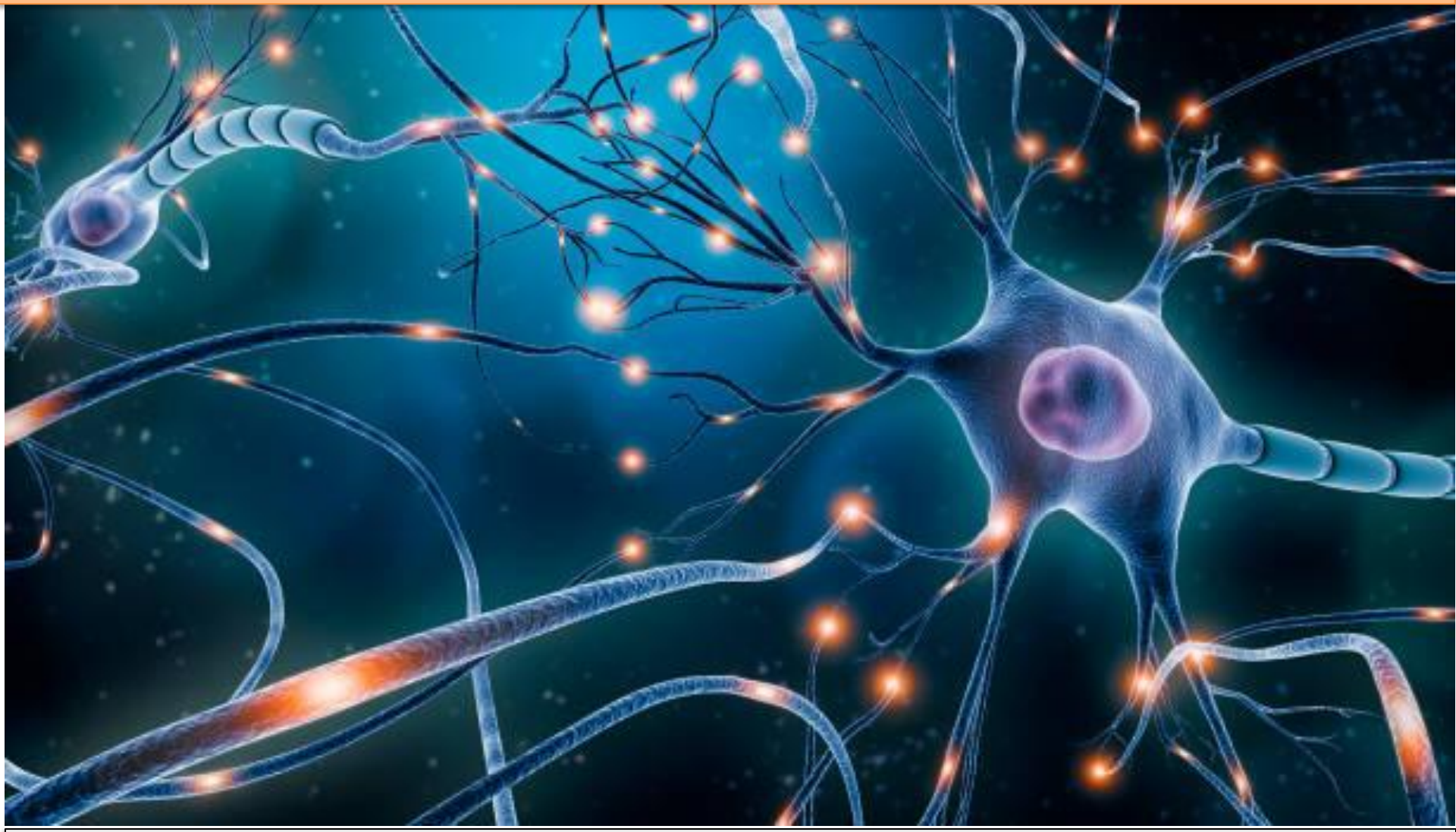
# Physiologie des synapses



**Pr ZAMOUM. Mourad.**
**Chef de Service d'Exploration Neuromusculaire-**
**Etablissement Hospitalier Spécialisé Ben Aknoun**

# *Introduction*

# *introduction*

- Le système nerveux nous permet de percevoir et d'interagir avec notre environnement.

- Le système nerveux régule la fonction volontaire et involontaire.

# *introduction*

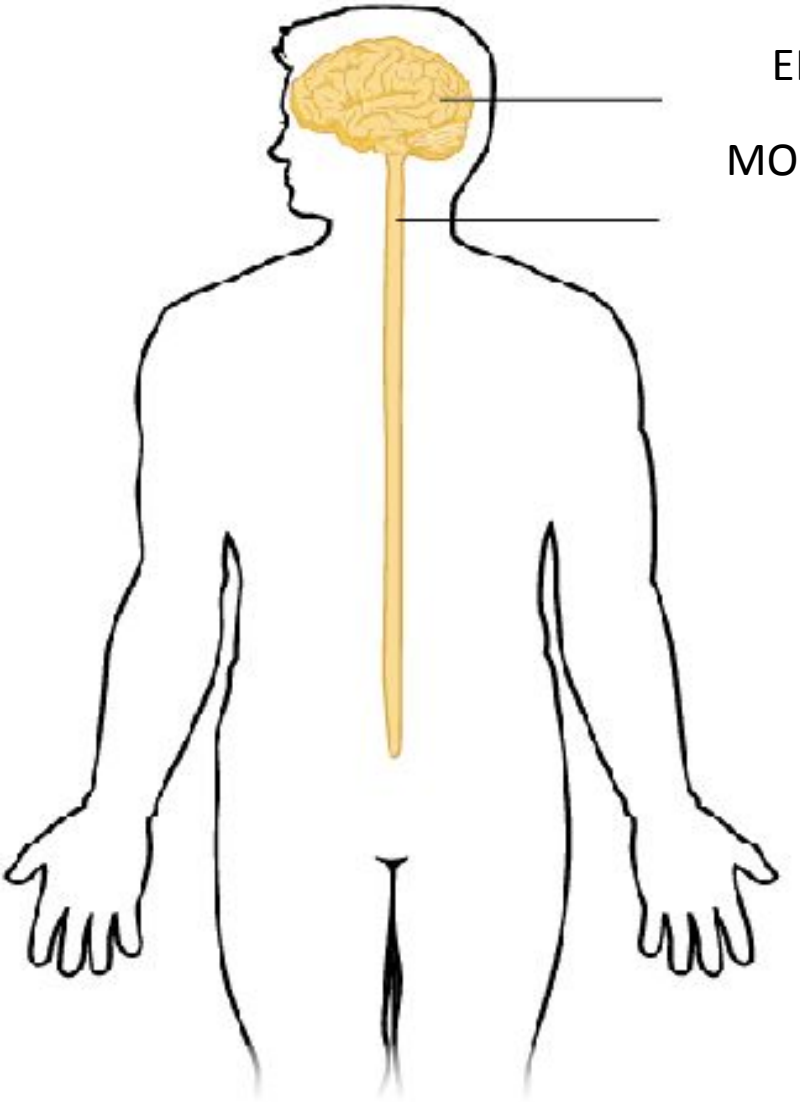
Le système nerveux peut être divisé en :

- Système nerveux central (SNC) composé de l'encéphale (cerveau) et la moelle épinière.

- système nerveux périphérique (SNP) composé par les nerfs périphériques et leurs composants en dehors du SNC.

Système nerveux **CENTRAL**:
ENCEPHALE-MOELLE EPINIERE

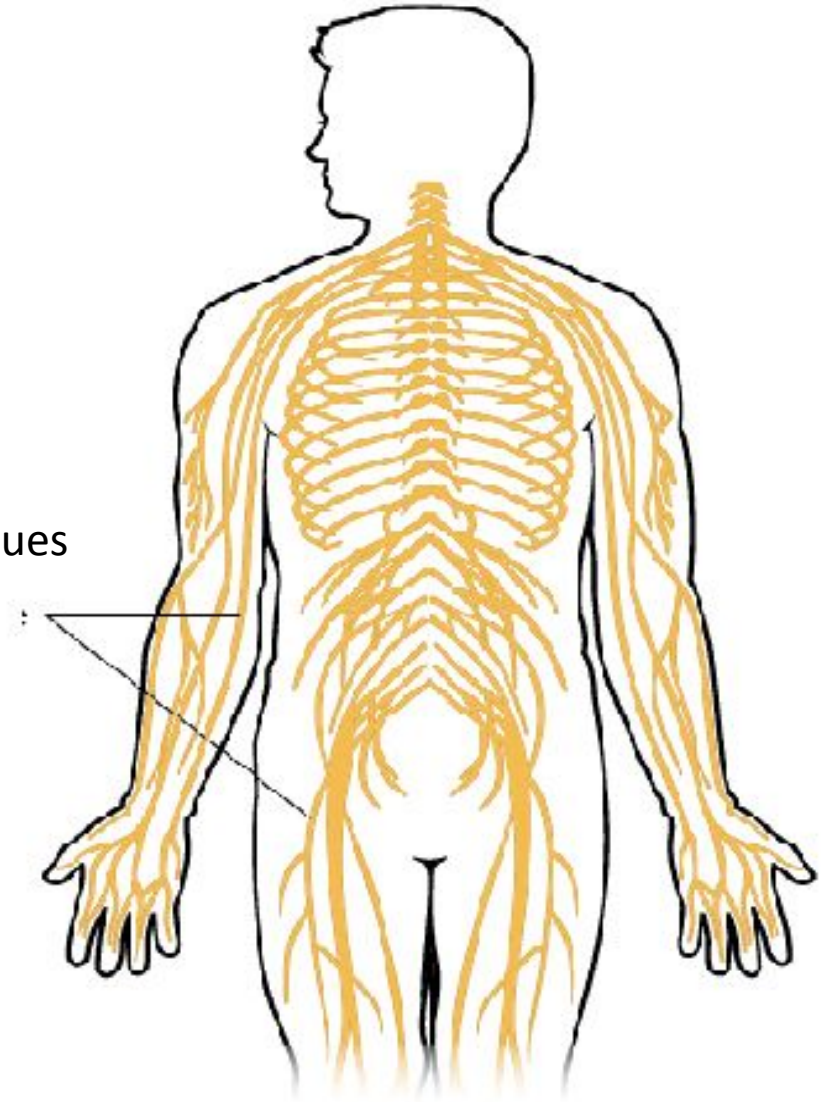
Système nerveux **PÉRIPHÉRIQUE**:
racines - plexus - nerfs



ENCEPHALE

MOELLE ÉPINIÈRE

Nerfs
périphériques



# *introduction*

- L’information peut circuler dans deux directions: de la périphérie vers le SNC (**voie afférente**), ou du SNC vers la périphérie (**voie efférente**).

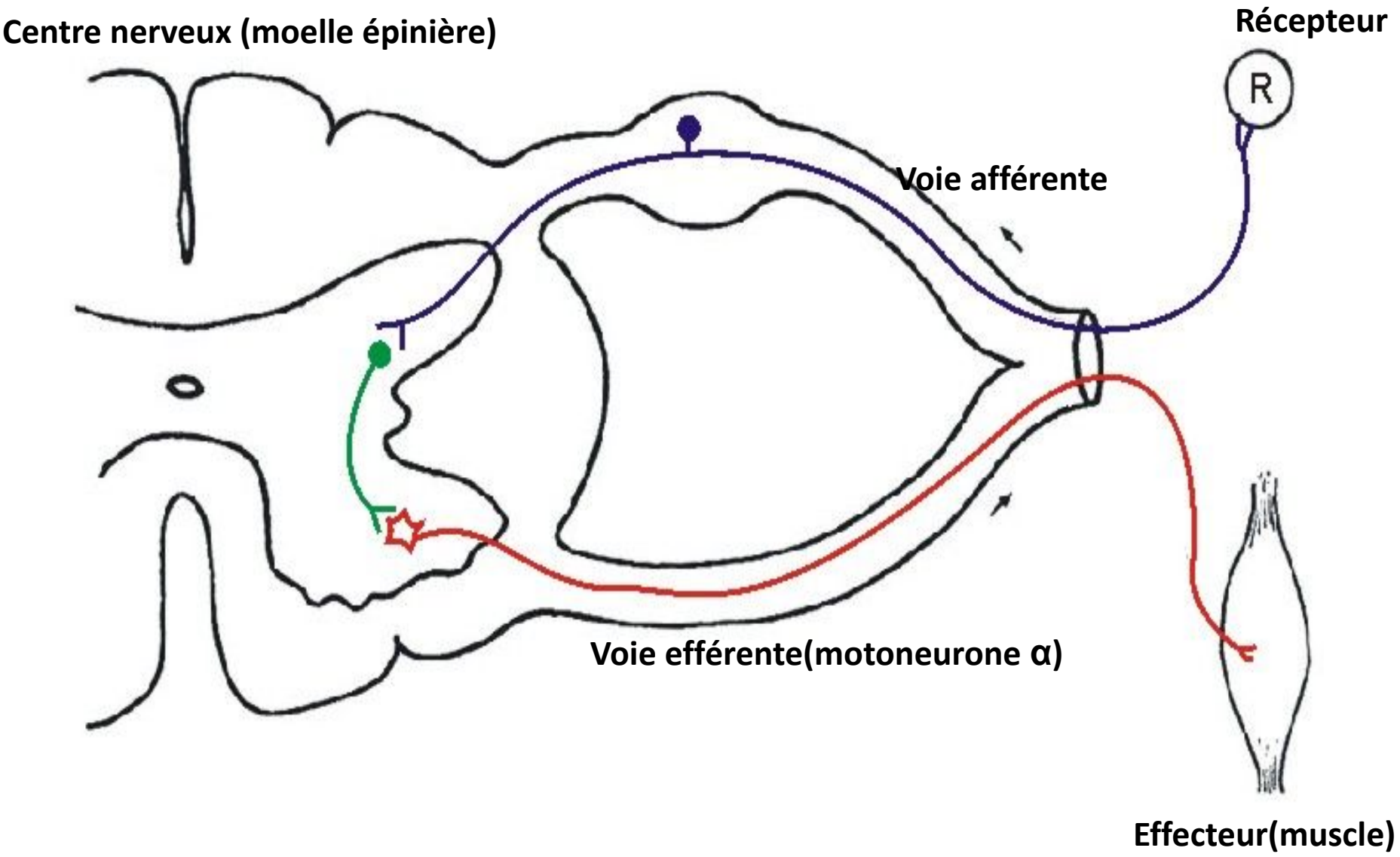
# *introduction*

- **L'afférence ou voie sensorielle**: inclut les entrées depuis les organes sensoriels au niveau des yeux, oreille interne, nez, langue ou bien au niveau de la peau, des muscles, des articulations et des viscères jusqu'au SNC.

# *introduction*

- **L’efférence ou voie motrice:** véhicule l’information depuis le SNC jusqu’aux organes effecteurs (muscle, glande)

# ORGANISATION GENERALE DE L'ARC REFLEXE



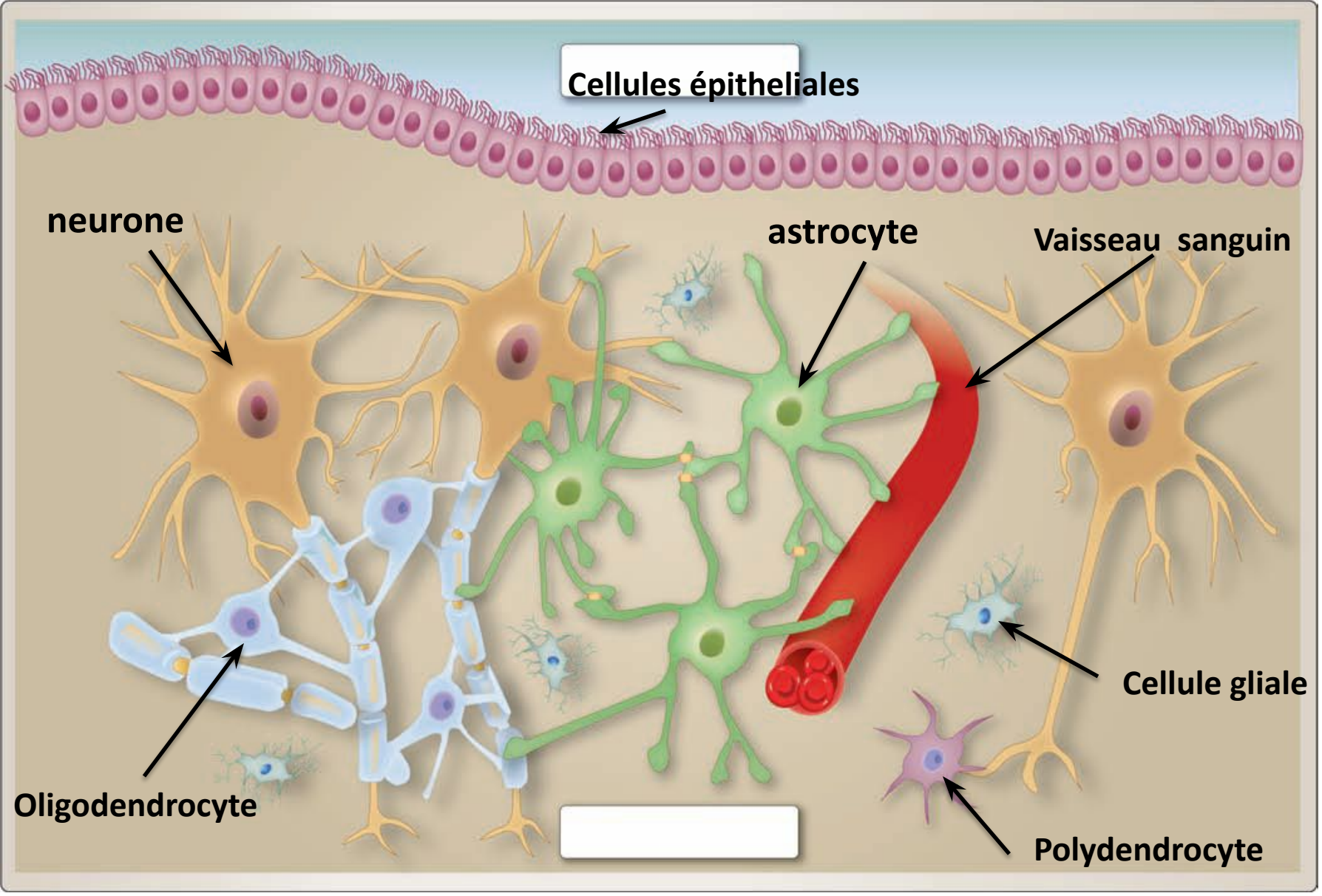
# *introduction*

Le tissu nerveux est constitué par plusieurs types de cellules

- **les cellules nerveuses ou neurones**: le neurone représente l'unité fonctionnelle du système nerveux responsable de la transmission et du traitement de l'information.

# *introduction*

- **les cellules de soutien ou cellules gliales** longtemps considérées comme uniquement cellules de soutien des neurones, cependant depuis ces dernières décennies il a été démontré qu'elle participent également dans d'autres fonctions.




**Différents types de cellule du SNC**

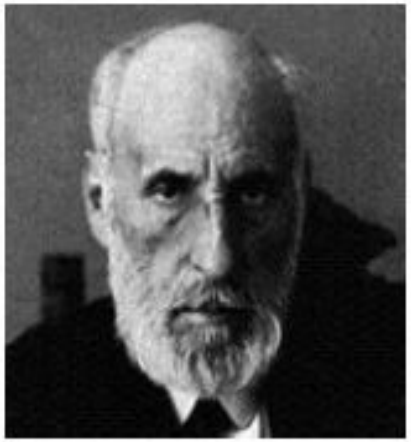
# *introduction*

Cependant, il fallait comprendre les mécanismes de la **communication intercellulaire**

Camillo **Golgi**
(1843-1926)

Les neurones forment un réseau continu; leurs membranes sont liées (ils partagent le même cytoplasme) : théorie réticulariste

Santiago Ramon y **Cajal**
(1853-1934)



Les neurones ne sont pas liés physiquement les uns aux autres; ce sont des cellules indépendantes : théorie neuroniste

**Prix Nobel conjoint de science de 1906**

# *introduction*

Et depuis **CAJAL** (en 1888) **la théorie du neurone** s'est imposée, c'est à dire que **le neurone est une unité fonctionnelle** séparée; ces neurones communiquent les uns avec les autres à travers des contacts établis par leur prolongement

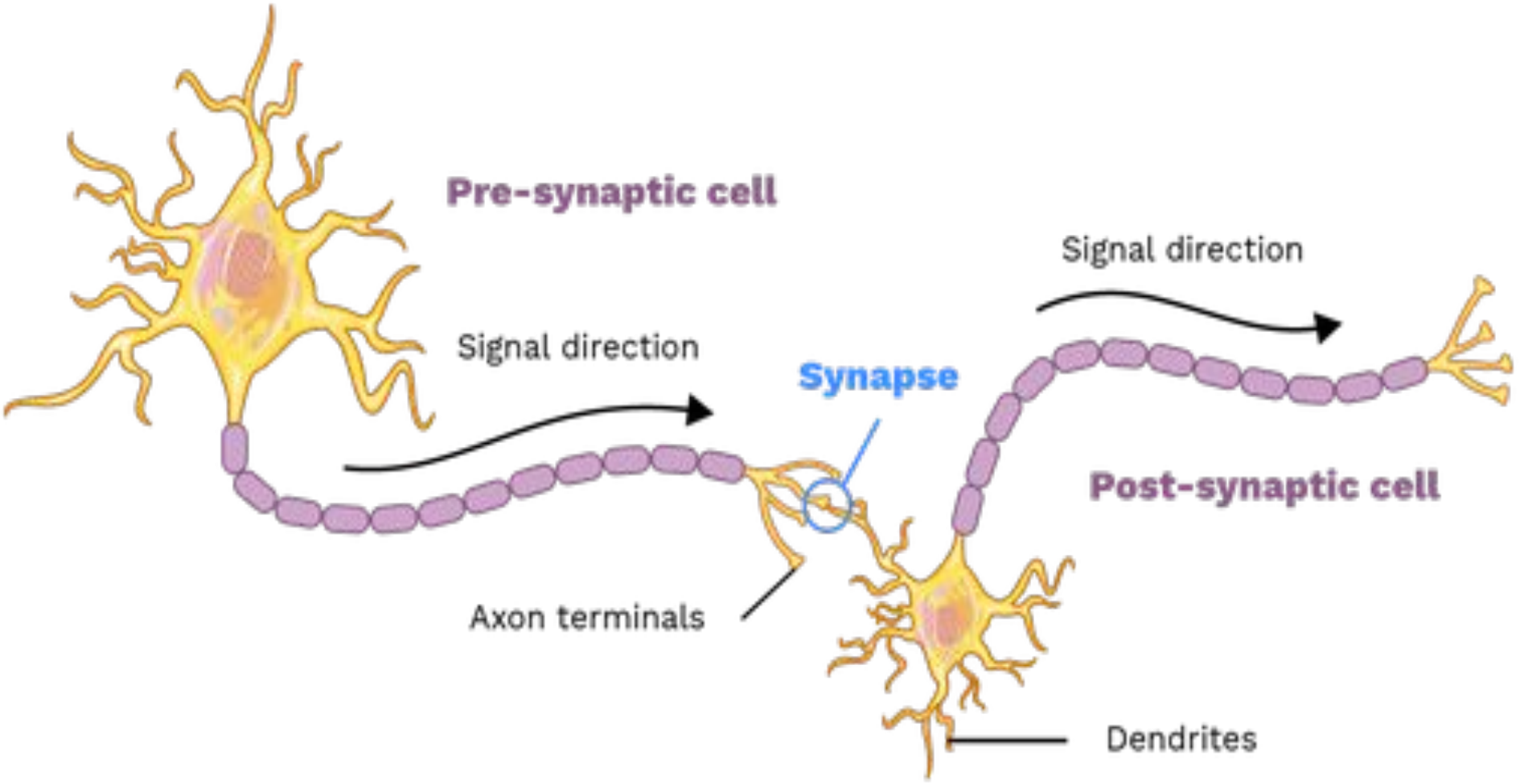
# Introduction

C’est en 1857 que le neurophysiologiste anglais Charles **SHERRINGTON** a donné  Le concept de **synapse** comme **Zone de Contact Intercellulaire** où s’effectue l’ échange d’information.

# *introduction*

## Définition:

**la synapse est la zone de contact intercellulaire où s'effectue le transfert d'information.**


Pre-synaptic cell
Signal direction
Signal direction
Synapse
Post-synaptic cell
Axon terminals
Dendrites

# *introduction*

**la synapse** est constituée de **03 parties**:

- Un **élément présynaptique** (qui est toujours une **cellule nerveuse**),
- Un **élément postsynaptique** (qui peut être soit une cellule nerveuse soit un effecteur et
- Un **espace synaptique ou fente synaptique**.

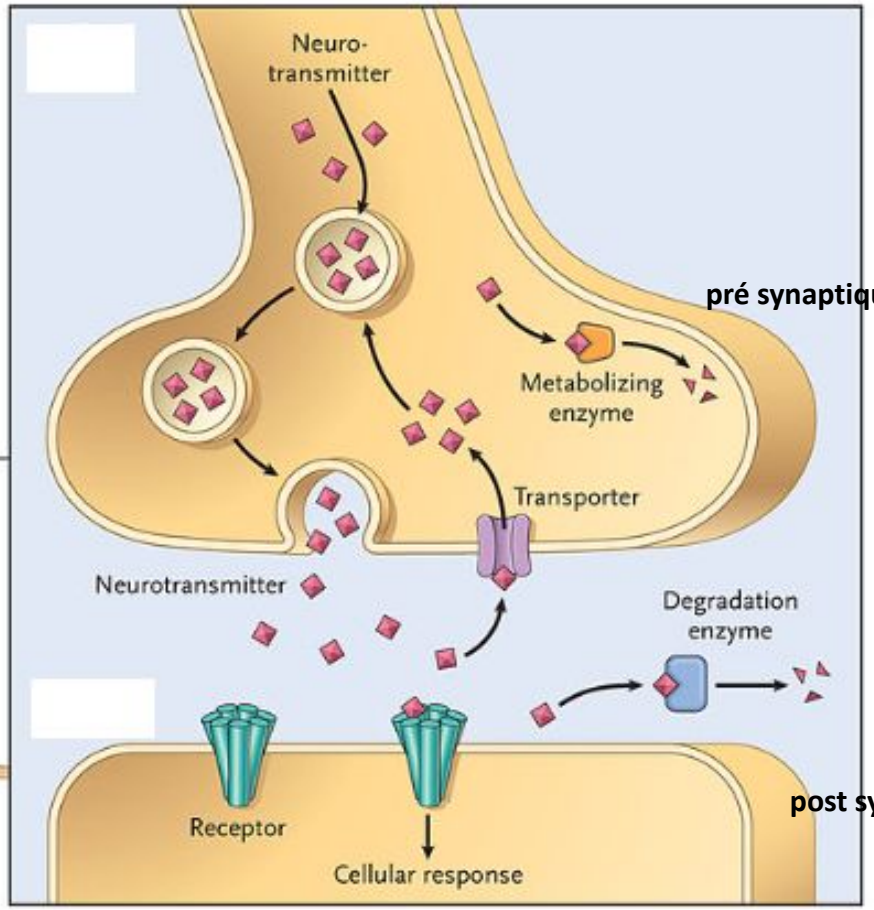
# synapse

Neurone pré synaptique

**Sens du signal**

Synapse

Neurone post synaptique




**pré synaptique**

**post synaptique**

# *Les différents types de synapses*

On peut classer les synapses selon :

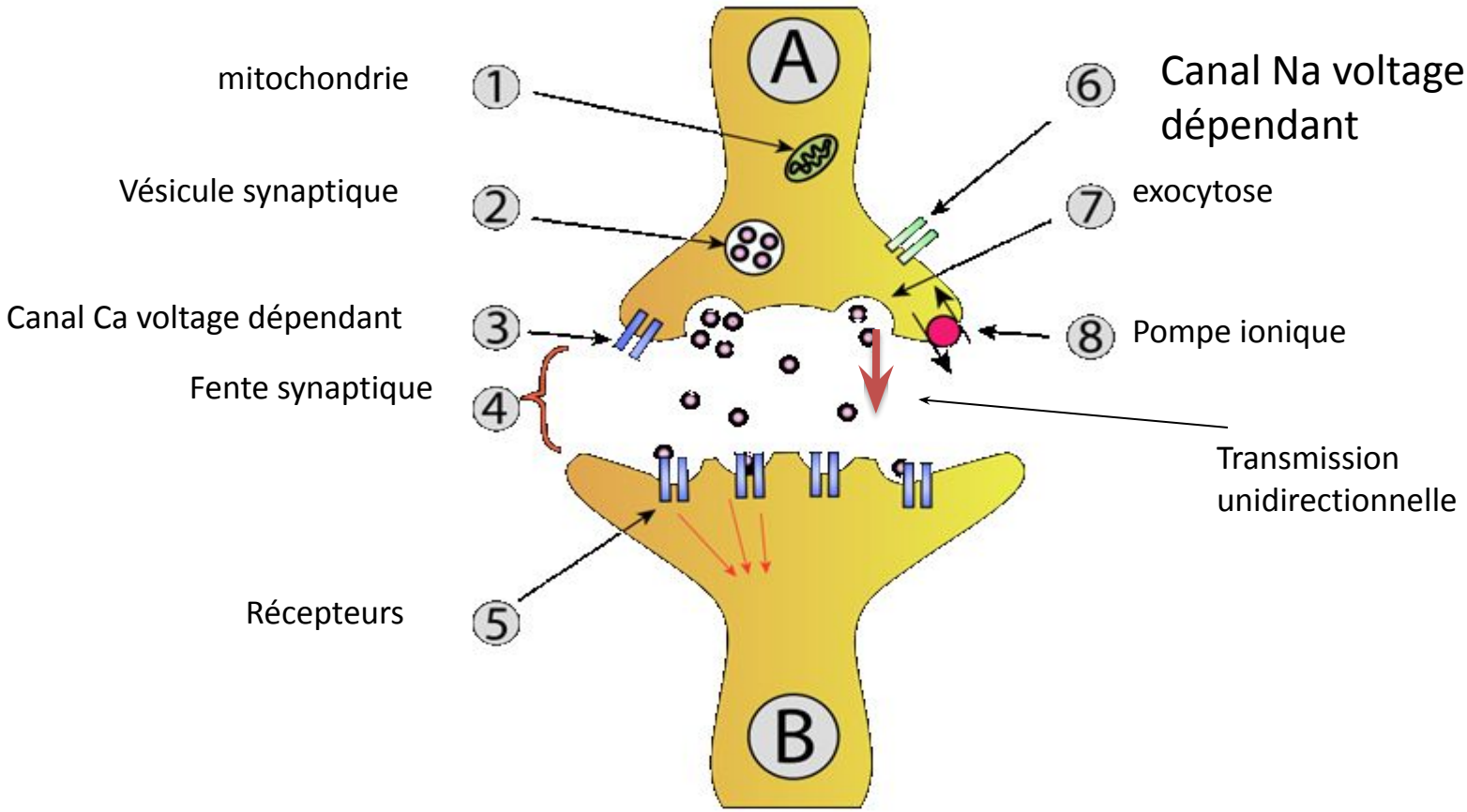
1. **Le MODE DE FONCTIONNEMENT**
2. **LA NATURE DE L'ELEMENT POST SYNAPTIQUE**
3. **L'EFFET SUR LA MEMBRANE POSTSYNAPTIQUE**
4. **LA NATURE DU MEDIATEUR CHIMIQUE LIBÉRÉ**

# I- SELON LE MODE DE FONCTIONNEMENT

# 1-SYNAPSES CHIMIQUES

une **substance chimique** ( **neurotransmetteur** ou neuromédiateur ) est libérée par la fibre nerveuse présynaptique pour **se fixer** sur des **récepteurs** localisés au niveau de la membrane postsynaptique pour **modifier son excitabilité.**

La transmission de l'information est **unidirectionnelle**, elle se fait de l'élément présynaptique vers l'élément postsynaptique.

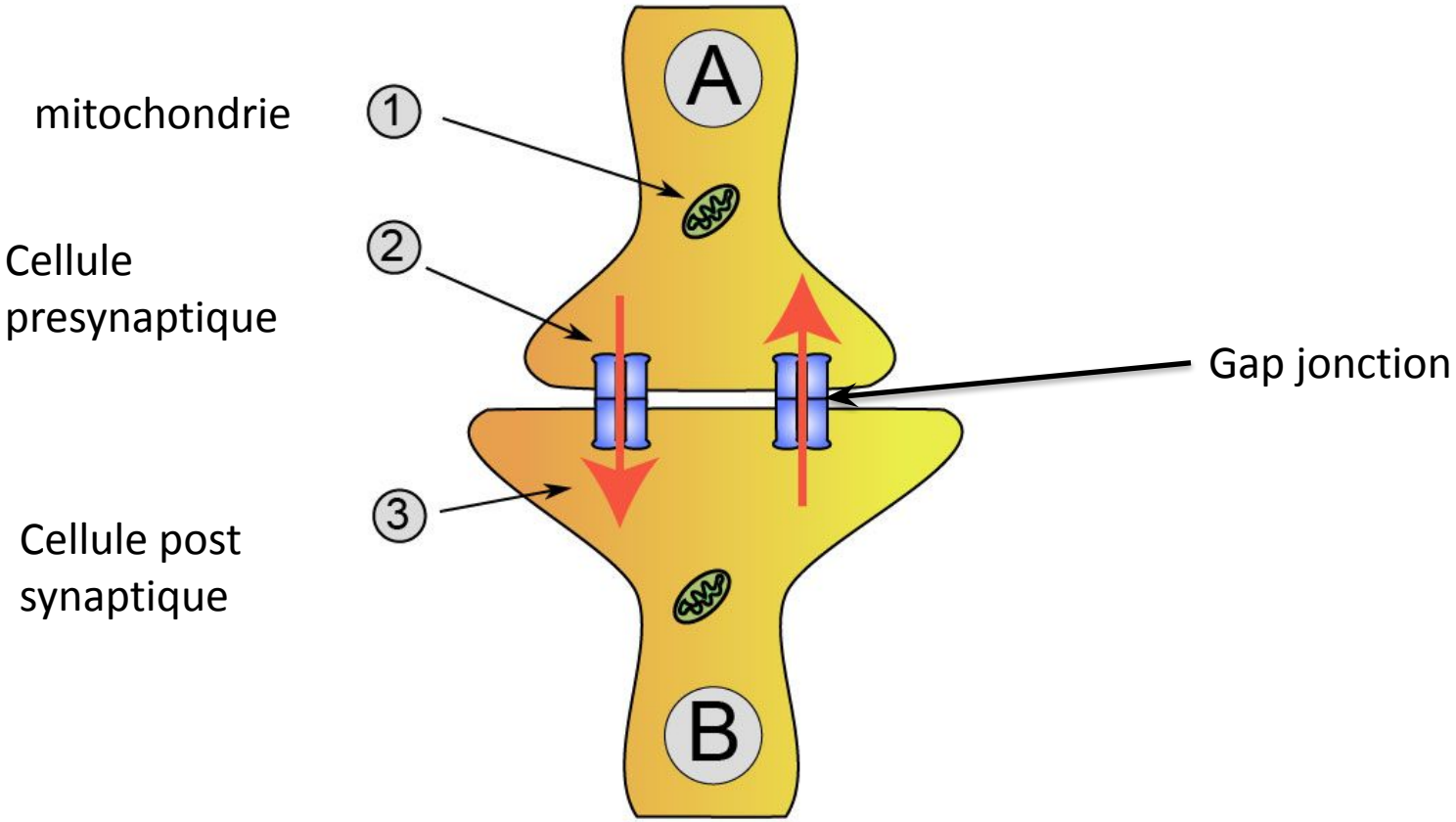

mitochondrie
Vésicule synaptique
Canal Ca voltage dépendant
Fente synaptique
Récepteurs
Canal Na voltage dépendant
exocytose
Pompe ionique
Transmission unidirectionnelle
A
B
1
2
3
4
5
6
7
8

## 2-<u>SYNAPSES ELECTRIQUES</u>:

les interactions sont de nature purement **électrique** (les variations du potentiel de membrane d'un neurone se transmettent directement à un autre neurone).

La transmission est **souvent <u>bidirectionnelle.</u>**

# Synapse électrique

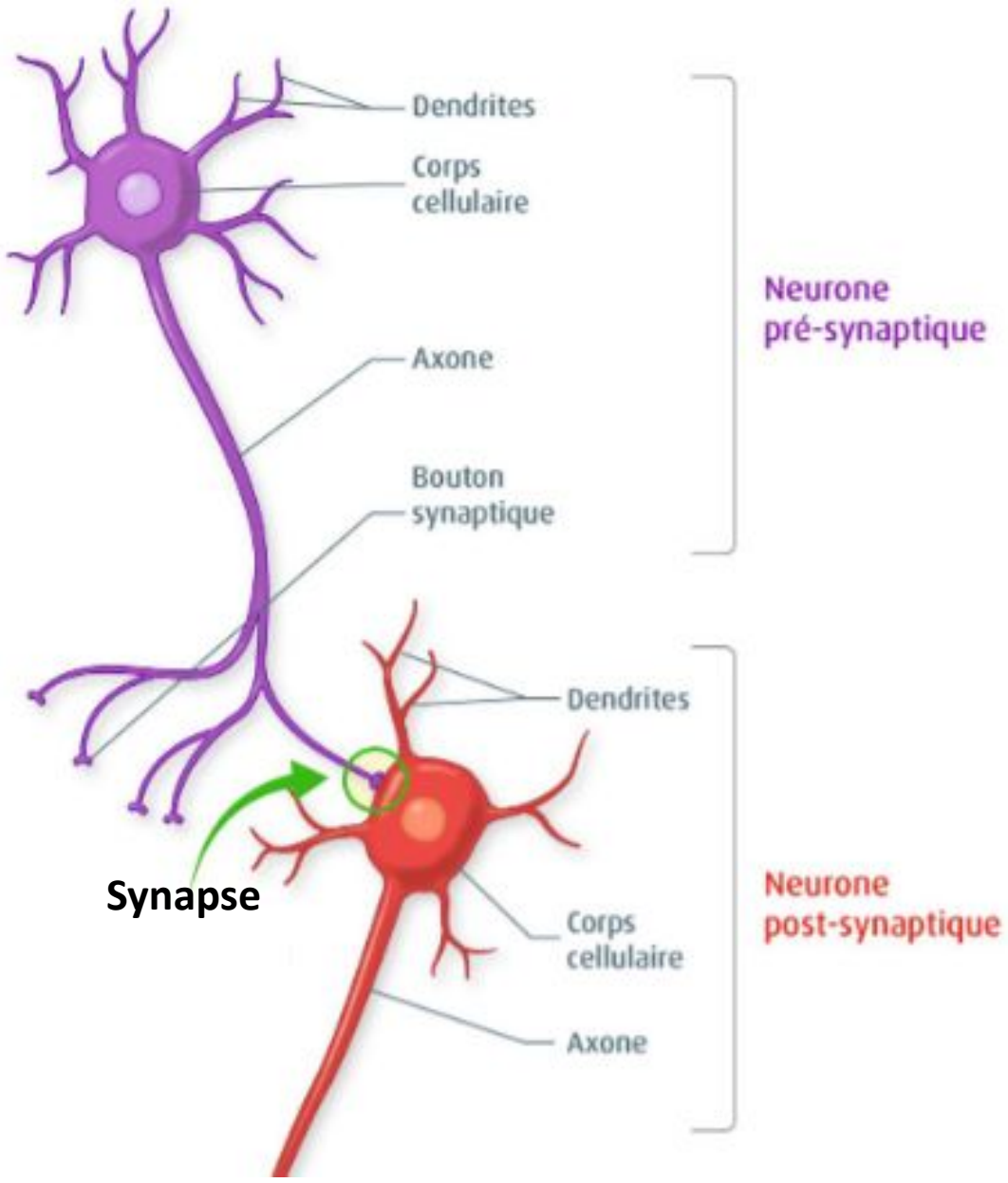


# II- SELON LA NATURE DE L'ELEMENT POST SYNAPTIQUE

# 1- **SYNAPSE NEURO-NEURONALE:**

L'élément postsynaptique est **une membrane d'une cellule nerveuse**. (Qui peut être axo-somatique, axo-dendritique, axo-axonique et dendro-dendritique).

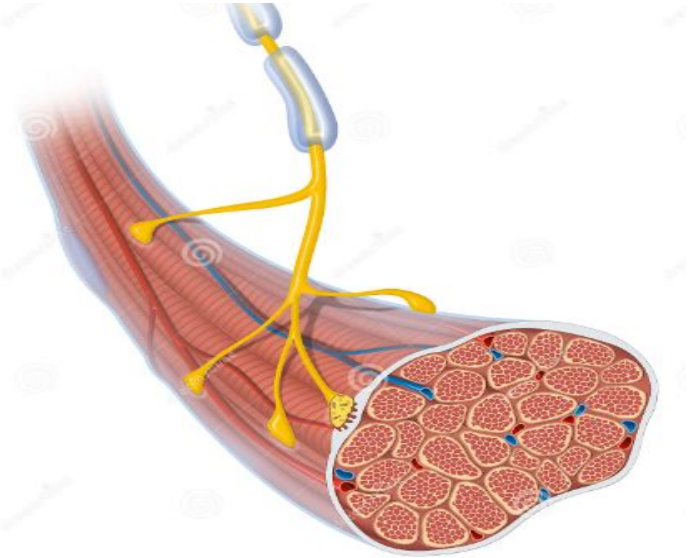
# Synapse neuronale



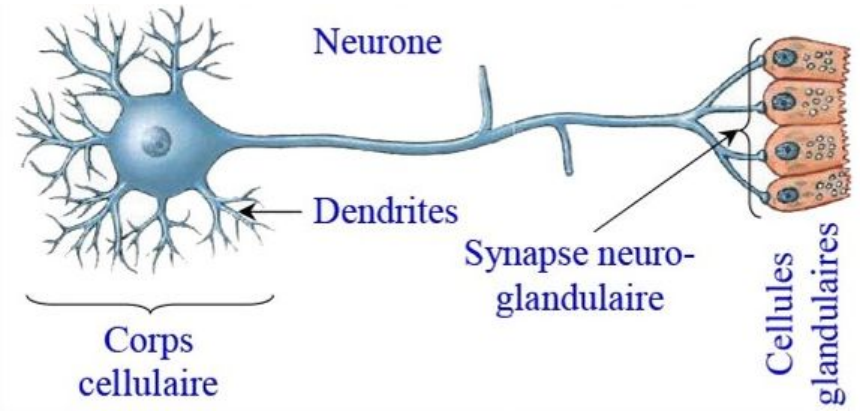
## 2 - **SYNAPSE NEURO-EFFECTRICE :**

L'élément postsynaptique est une membrane d'une **cellule effectrice** : musculaire striée squelettique ou cardiaque – musculaire lisse – glandulaire.

# ▪Synapse neuro-effectrice



Synapse neuro-musculaire




Synapse neuro-glandulaire

# III-SELON L'EFFET SUR LA MEMBRANE POSTSYNAPTIQUE

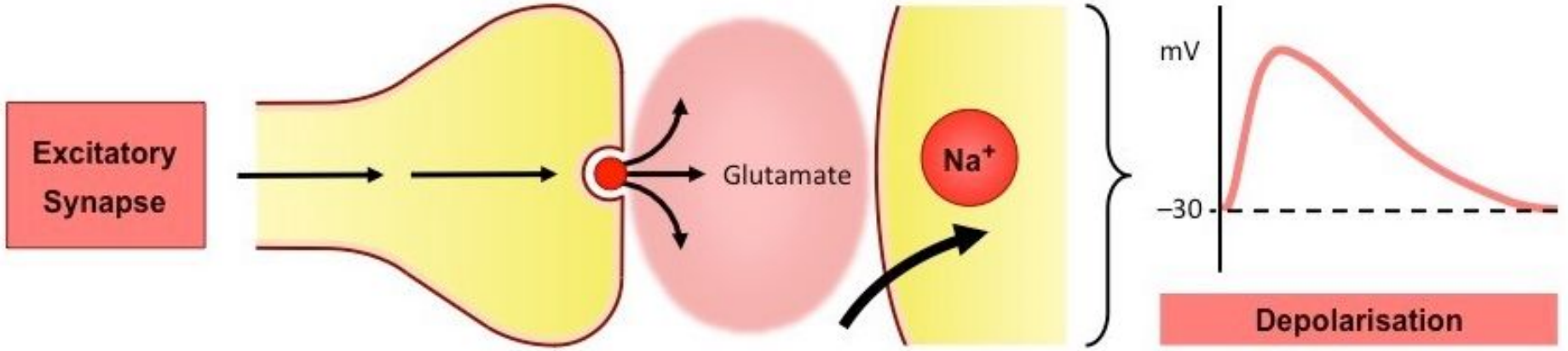
## 1- **SYNAPSES EXCITATRICES**:

lorsque l'activation de l'élément présynaptique induit une

# DÉPOLARISATION

**DE LA MEMBRANE POSTSYNAPTIQUE.**

# SYNAPSE EXCITATRICE



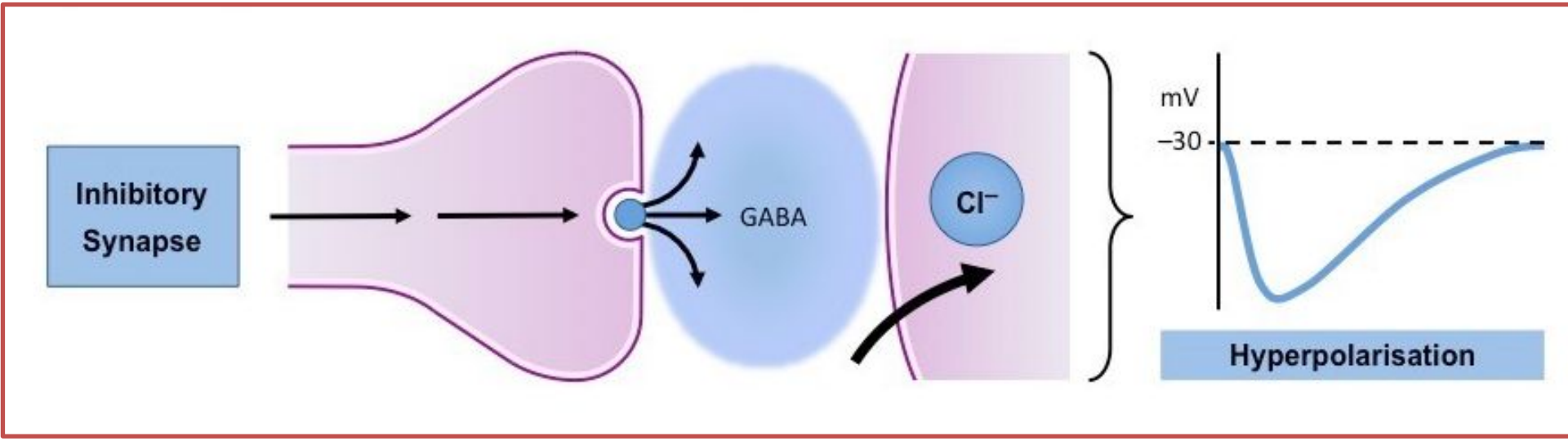
## 2- **SYNAPSES INHIBITRICES :**

lorsque l'activation de l'élément présynaptique induit une

# HYPERPOLARISATION

**DE LA MEMBRANE POSTSYNAPTIQUE.**

# SYNAPSES INHIBITRICES



# VI-SELON LA NATURE DU MEDIATEUR CHIMIQUE LIBERE

– Synapses Cholinergiques (acétylcholine)

– Synapses Glutamatergiques (glutamate)

– Synapses Gabaergiques (GABA)

– Synapses Dopaminergiques (dopamine)

– Synapses Peptidergiques (peptides)……

# A- PHYSIOLOGIE DES SYNAPSES ELECTRIQUES

- Au début des années 1900, on pensait que la transmission synaptique est uniquement électrique. Dans les années 1920 Otto Loewi a démontré la transmission de type chimique du nerf vague au cœur.

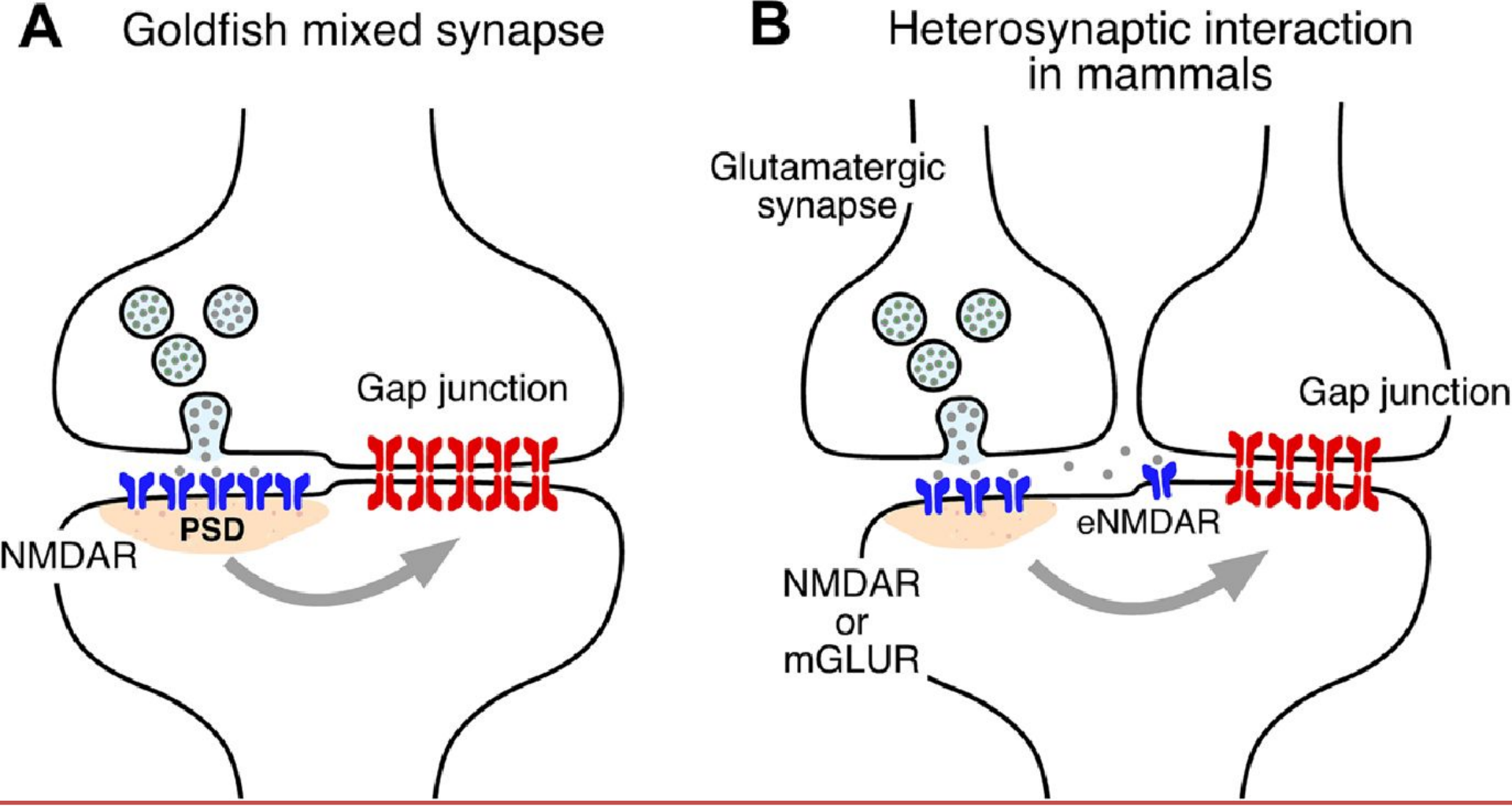
- A partir des années 1930, un grand débat a été enclenché. Deux écoles ont été émergées, l'une défendant la théorie de la transmission de type électrique menée par les physiologistes à leur tête John Eccles, l'autre défendant la théorie de la transmission de type chimique menée par les pharmacologistes à leur tête Henry Dale

Et c’est qu’en 1958, avec les travaux de Furshpan et Potter, que la transmission électrique a été mise en évidence pour la 1ère fois au niveau de la fibre nerveuse motrice géante de l'écrevisse.

Puis avec le développement des techniques électrophysiologiques et ultrastucturelles, vers les années 1960 il est devenu claire que les deux types de transmission existent.

Avec l'avènement de la microscopie électronique, les structures des deux types de synapse ont été identifiés.

De même, dans les années 1970, ces deux type de transmission ont été identifiées dans la même synapse appelée **SYNAPSE MIXTE** chez les poissons puis les chez les oiseaux et actuellement bien démontées dans le SNC des mammifères.




**Mixed synapses in goldfish and mammals**

# Synapse électrique

Leur présence et leur abondance est actuellement bien démontrée au niveau du SNC.

# CARACTÉRISTIQUES

## Des synapses électriques

# Synapse électrique

caractérisées par:

## 1- Sur le plan morphologique

# Synapse électrique

- Un espace synaptique **très réduit :**

2 – 4 nm

# Synapse électrique

- La présence de

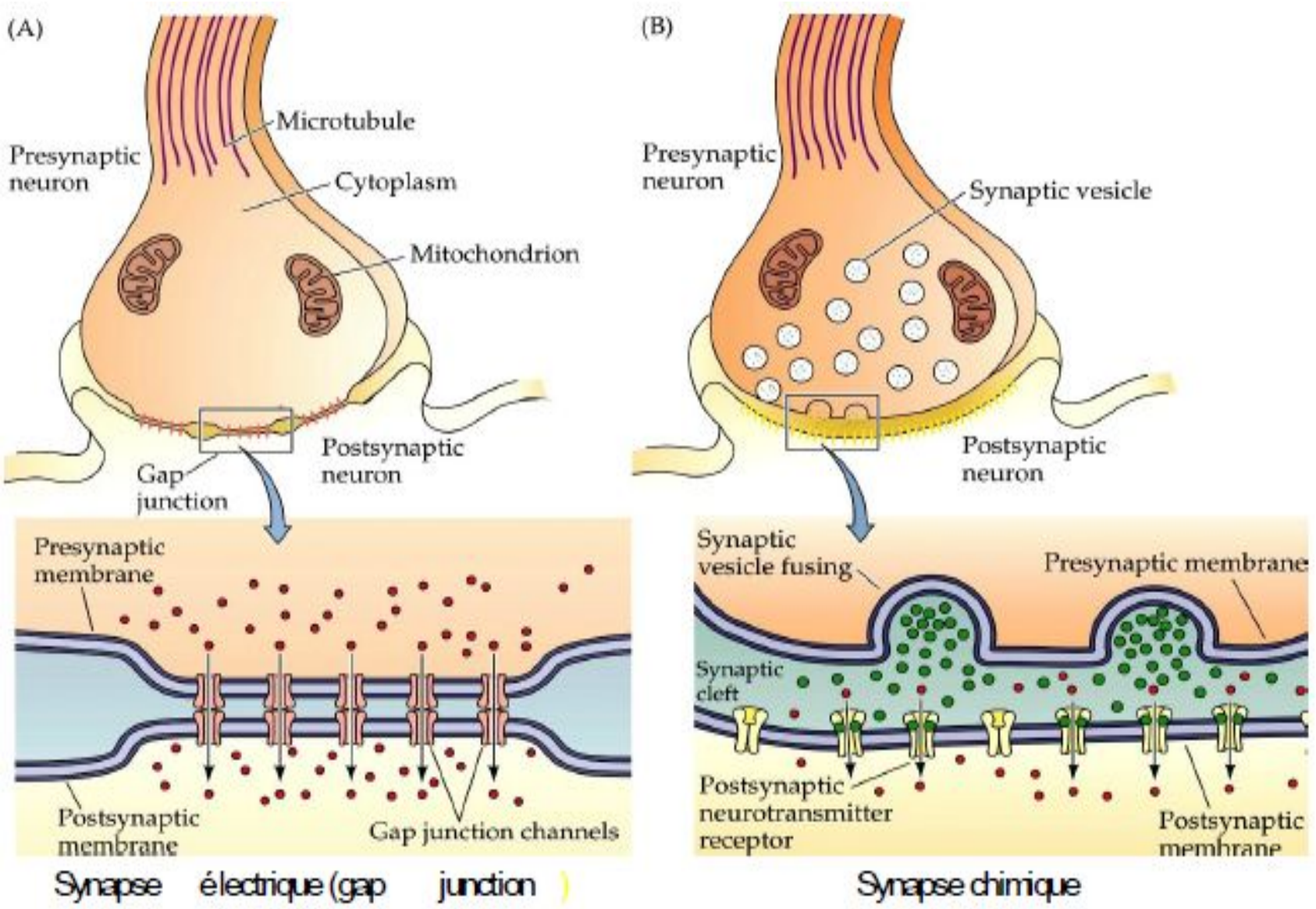
## JONCTIONS COMMUNICANTES

## (GAP JUNCTIONS )

**Canaux** qui font communiquer les cytoplasmes des 2 cellules impliquées ,

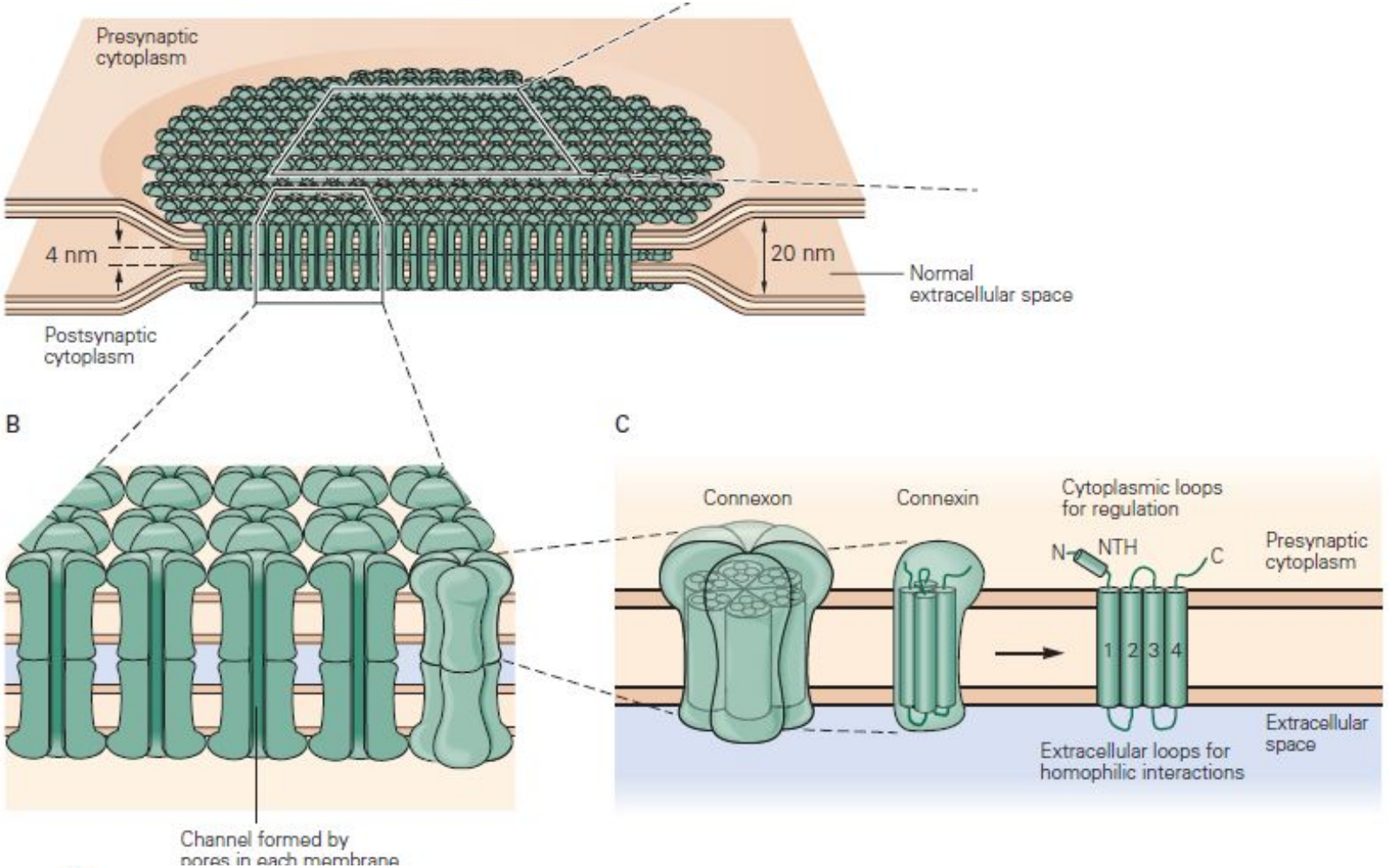
chaque canal est formé de 2 hémi-canaux en continuité ; chaque hémi-canal ou **connexon** appartenant à une cellule,

Chaque connexon est formé de 06 molécules de **connexines** disposées autour du canal central




Synapse électrique (gap junction)

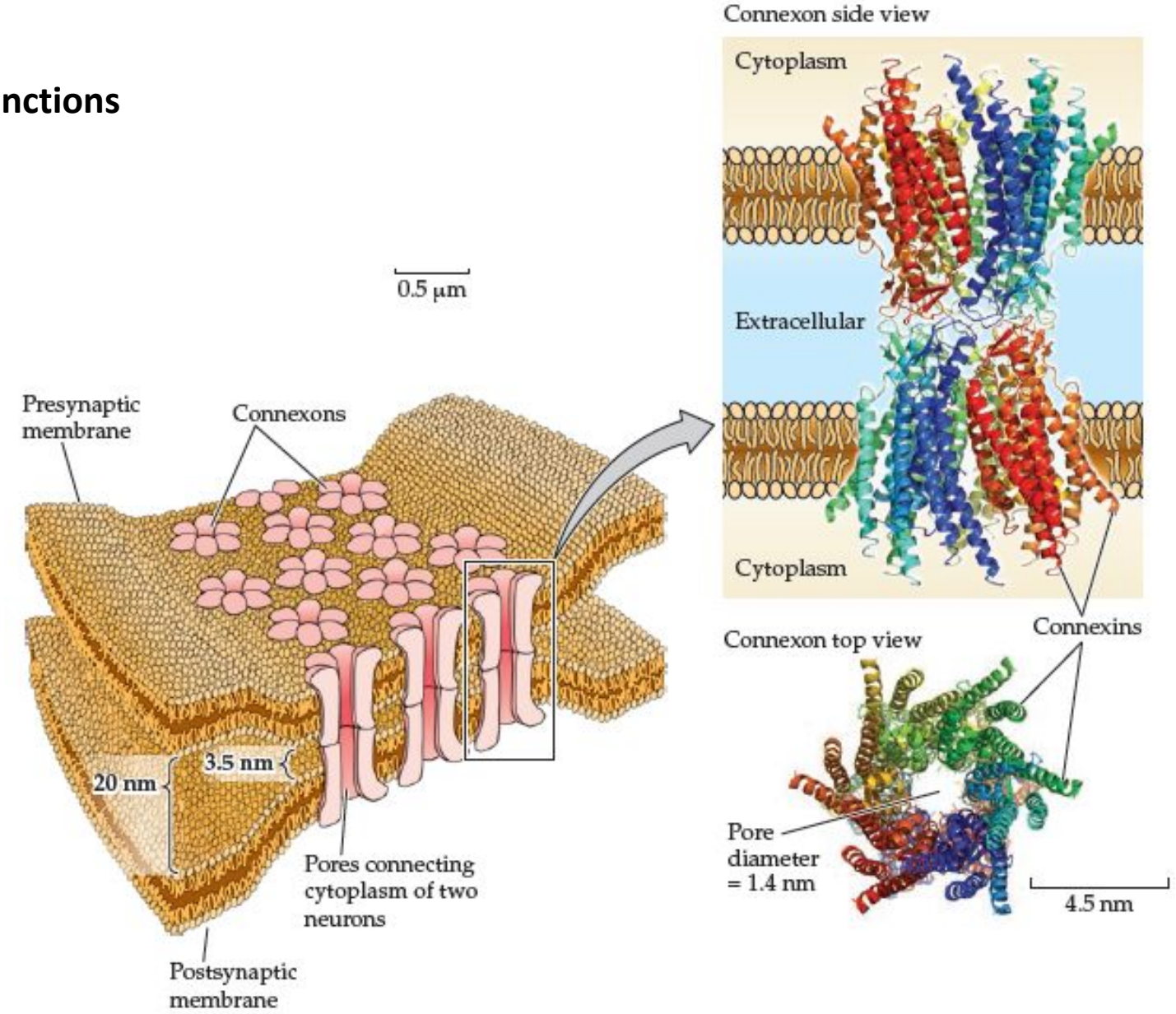
Synapse chimique




A three-dimensional model of the gap-junction channel, based on X-ray and electron diffraction studies.

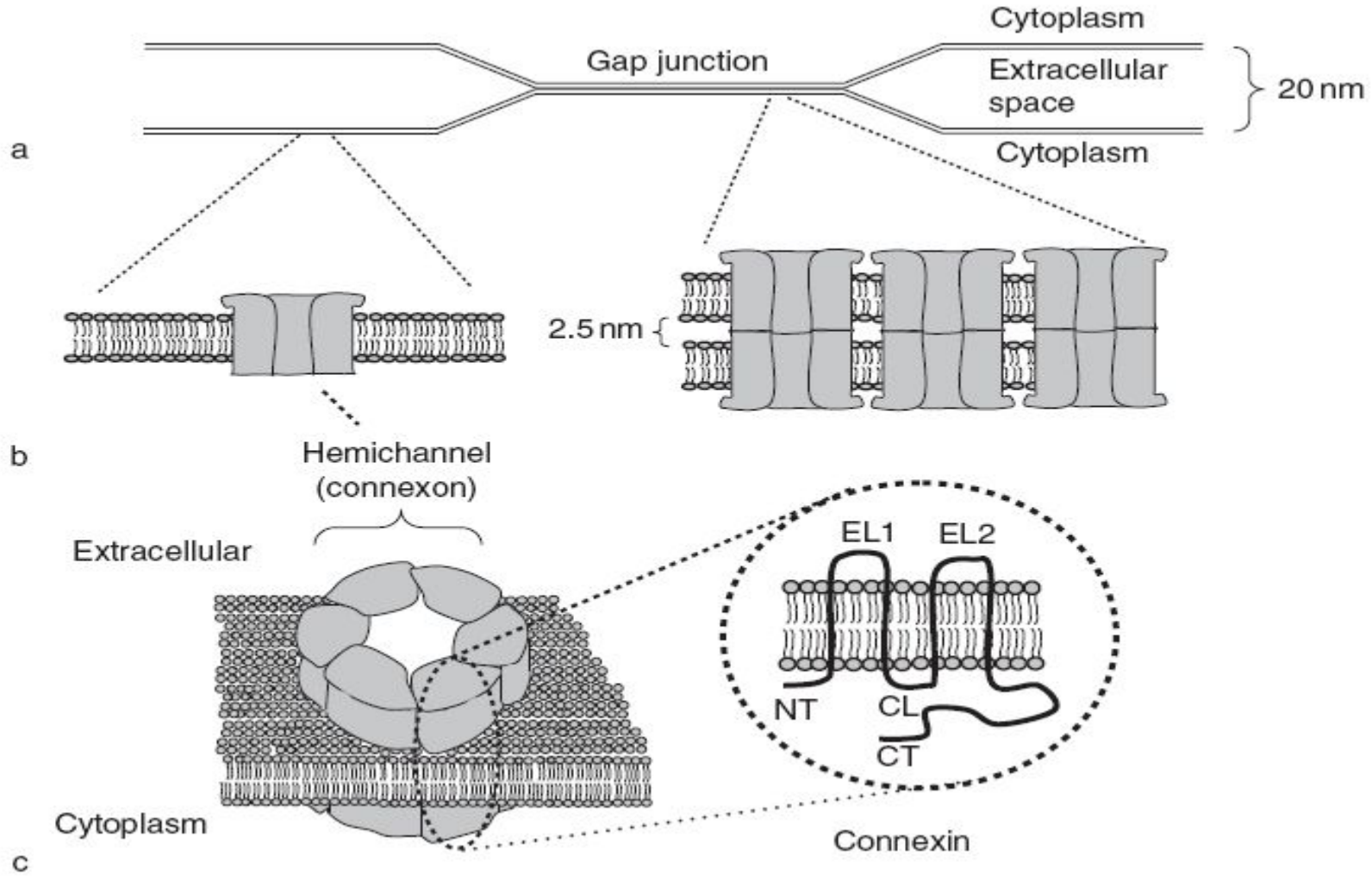
From "PRINCIPLES OF NEUR AL SCIENCE » Sixth Edition Edited by ERIC R. KANDEL et al.2021

## Gap junctions

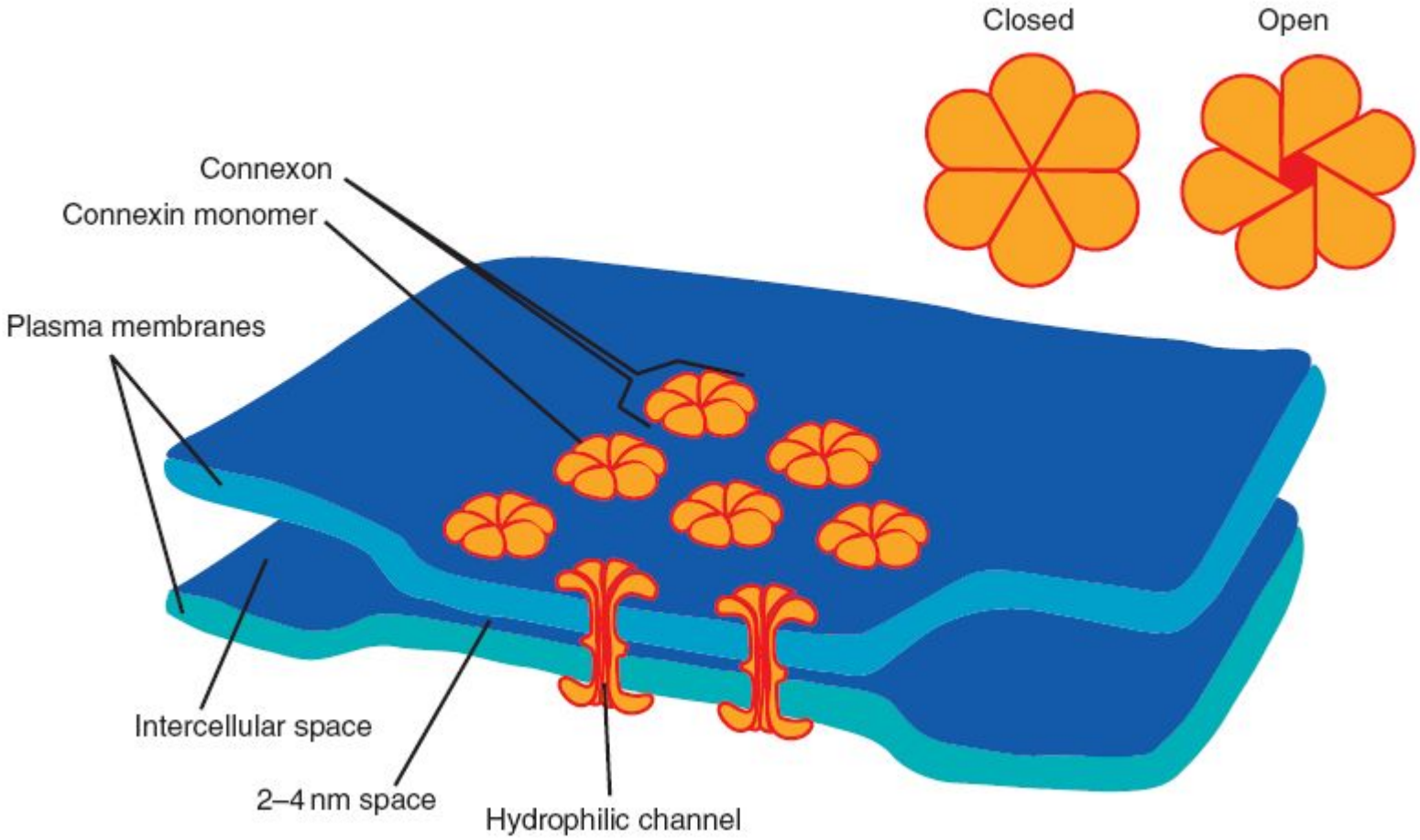



**From NEUROSCIENCE, Sixth Edition**
**Edited by** Dale Purves et al.2018

# Synapse électrique



# Synapse électrique



# Synapse électrique

Les jonctions communicantes (gap junctions) existent également au niveau

- des cellules de la rétine
- des cellules myocardiques
- des fibres musculaires lisses
- des cellules de l'oreille interne.

# Synapse électrique

## 2-Sur le plan fonctionnel

# Synapse électrique

## Sur le plan fonctionnel

- Les courants ioniques (ions) passent d'une cellule à l'autre en **empruntant les gap junctions**

# Synapse électrique

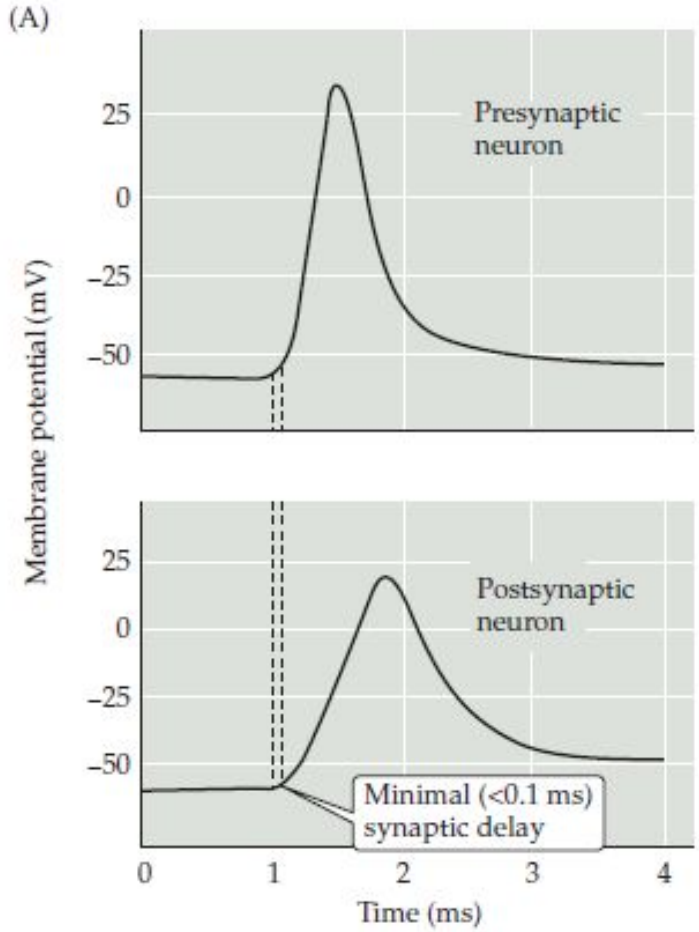
## Sur le plan fonctionnel

- Les modifications du potentiel de membrane d'un neurone **passent directement** à l'autre.

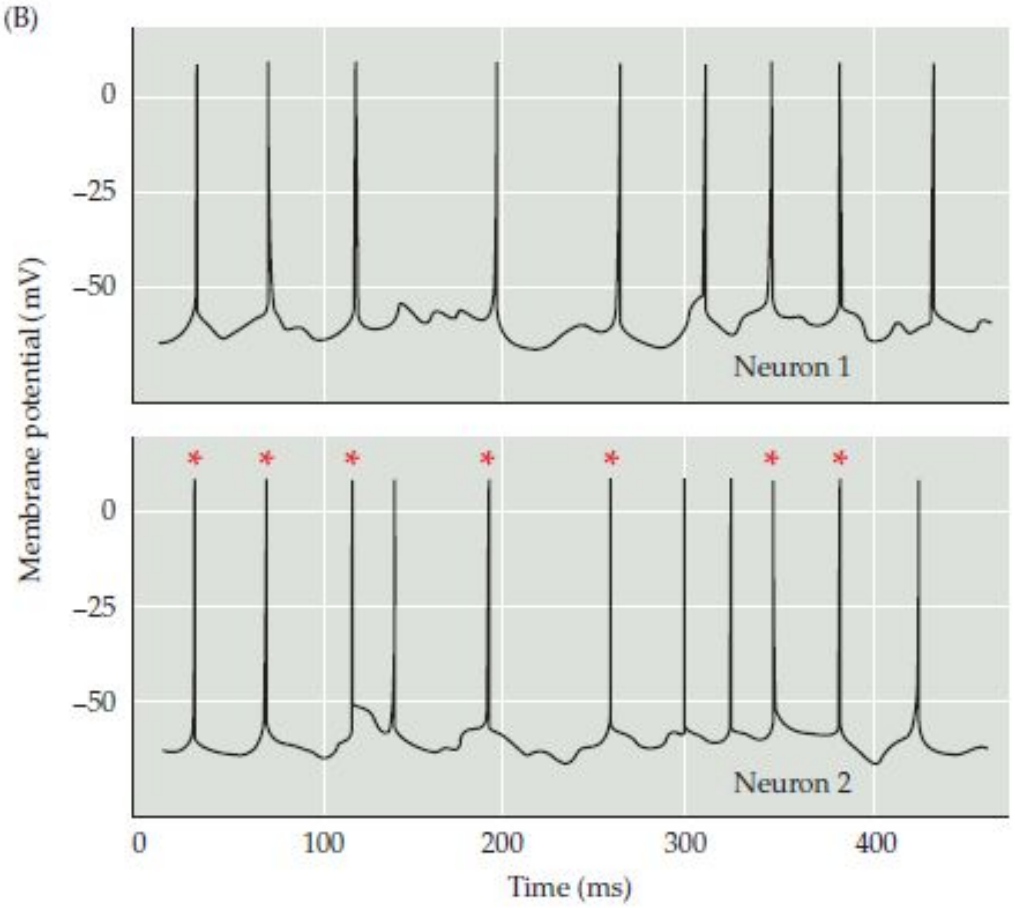
# Synapse électrique

## Sur le plan fonctionnel

- **La transmission** est **très rapide** (avec un délai synaptique négligeable)




Rapidité de transmission du signal électrique au niveau d'une synapse électrique chez l'ecrevisse




Synchronisation de l'activité électrique au niveau d'interneurone interconnectés par des synapses électriques de l'hyppocampe

A after Furshpan and Potter, 1959; B after Beierlein et al., 2000

# Synapse électrique
## **Sur le plan fonctionnel**

- La plupart des synapses électriques peuvent transmettre des courants dépolarisants (**DÉPOLARISATION**) ou des courants hyperpolarisants (**HYPERPOLARISATION**).

# Synapse électrique
## **Sur le plan fonctionnel**

- Certaines jonctions communicantes spécialisées ont des canaux voltage dépendant qui leur permettent de conduire un courant dépolarisant dans une seule direction (**UNIDIRECTIONNELLE**) , à partir d'une cellule pré synaptique à une cellule postsynaptique. Ces jonctions sont appelées synapses rectificatrices.

# Synapse électrique
## **Sur le plan fonctionnel**

- La fiabilité et la rapidité de la transmission synaptique permettent de **SYNCHRONISER** l'activité d'une grande population de neurones.

# Synapse électrique
## **Sur le plan fonctionnel**

- **les jonctions communicantes** sont perméables également à d'autres molécules : ATP , AMP cyclique , inositol triphosphate (IP3). Ces substances peuvent

**modifier l'excitabilité neuronale.**

# B-PHYSIOLOGIE DES SYNAPSES CHIMIQUES

# Synapse chimique

**Sont** caractérisées par:

## 1-Sur le plan morphologique

# Synapse chimique

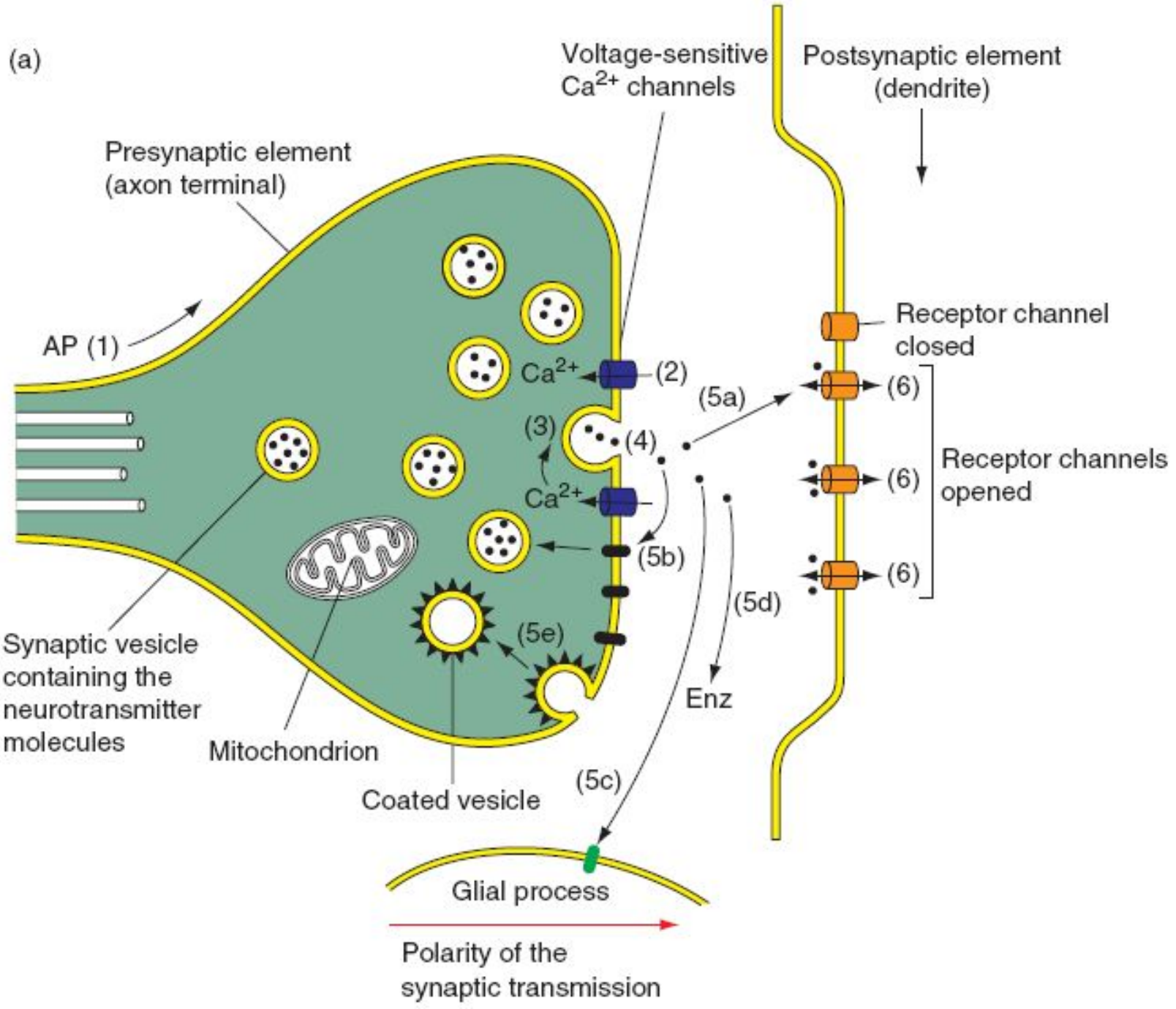
- Une **terminaison nerveuse présynaptique** renfermant des **vésicules synaptiques** (contenant des neurotransmetteurs)

# Synapse chimique

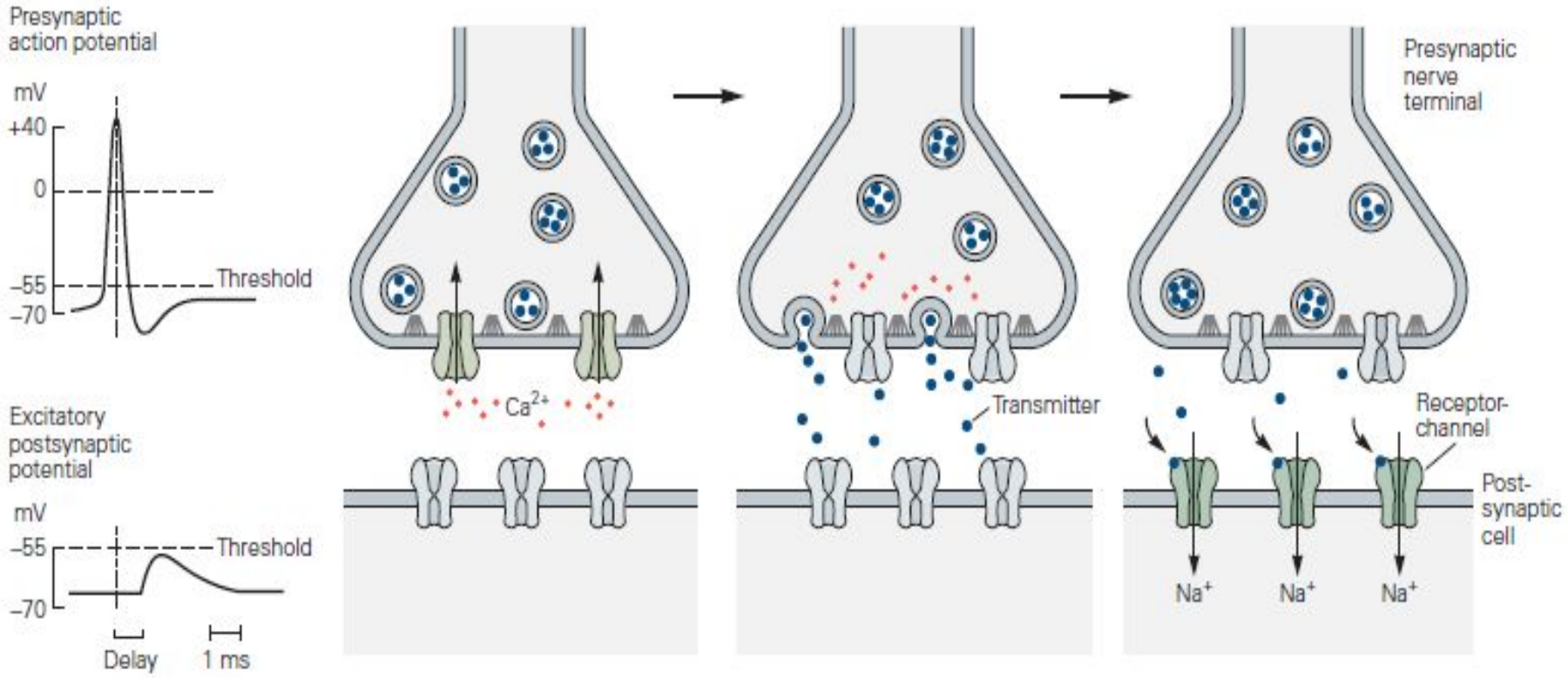
- Un **espace ( ou fente ) synaptique <u>plus large</u>** (100 nm)

# Synapse chimique

- Une **membrane postsynaptique** renfermant des **récepteurs** sur lesquelles se fixent les neurotransmetteur. qui peut être neuronale ou effectrice.


(a)
Voltage-sensitive
Ca2+ channels
Postsynaptic element
(dendrite)
Presynaptic element
(axon terminal)
AP (1)
Ca2+
(2)
Receptor channel
closed
(5a)
(6)
(3)
(4)
Ca2+
Receptor channels
opened
(6)
(5b)
(6)
(5d)
(5e)
Enz
Synaptic vesicle
containing the
neurotransmitter
molecules
Mitochondrion
Coated vesicle
(5c)
Glial process
Polarity of the
synaptic transmission

# Synapse chimique




From "PRINCIPLES OF NEUR AL SCIENCE »
Sixth Edition Edited by ERIC R. KANDEL et al.2021

# Synapse chimique

## 2- Sur le plan fonctionnel

# Synapse chimique

- implique toujours un **neurotransmetteur synthétisé , stocké** et **libéré lors de la dépolarisation** de la terminaison présynaptique

# Synapse chimique

- Cette libération est déclenchée par une **entrée de Ca ++** dans la terminaison présynaptique

# Synapse chimique

- Le neurotransmetteur **<u>diffuse</u>** dans l'espace synaptique

# Synapse chimique

- Le neurotransmetteur se **fixe sur des récepteurs spécifiques** localisés sur la membrane postsynaptique

# Synapse chimique

- le récepteur post synaptique ainsi activé induit **une modification de l'excitabilité** du neurone postsynaptique : dans le sens
  - d'une **dépolarisation** s'il s'agit d'une synapse **excitatrice**
  - d'une **hyperpolarisation** s'il s'agit d'une synapse **inhibitrice** .

# Synapse chimique

- Il existe **un délai synaptique** ( 1 à 2 ms ) entre la dépolarisation présynaptique et la réponse de la membrane postsynaptique

- Des mécanismes interviennent alors pour **mettre fin a l'action du médiateur.**

# Exemple d'une synapse chimique

# LA JONCTION NEURO-MUSCULAIRE (JNM )

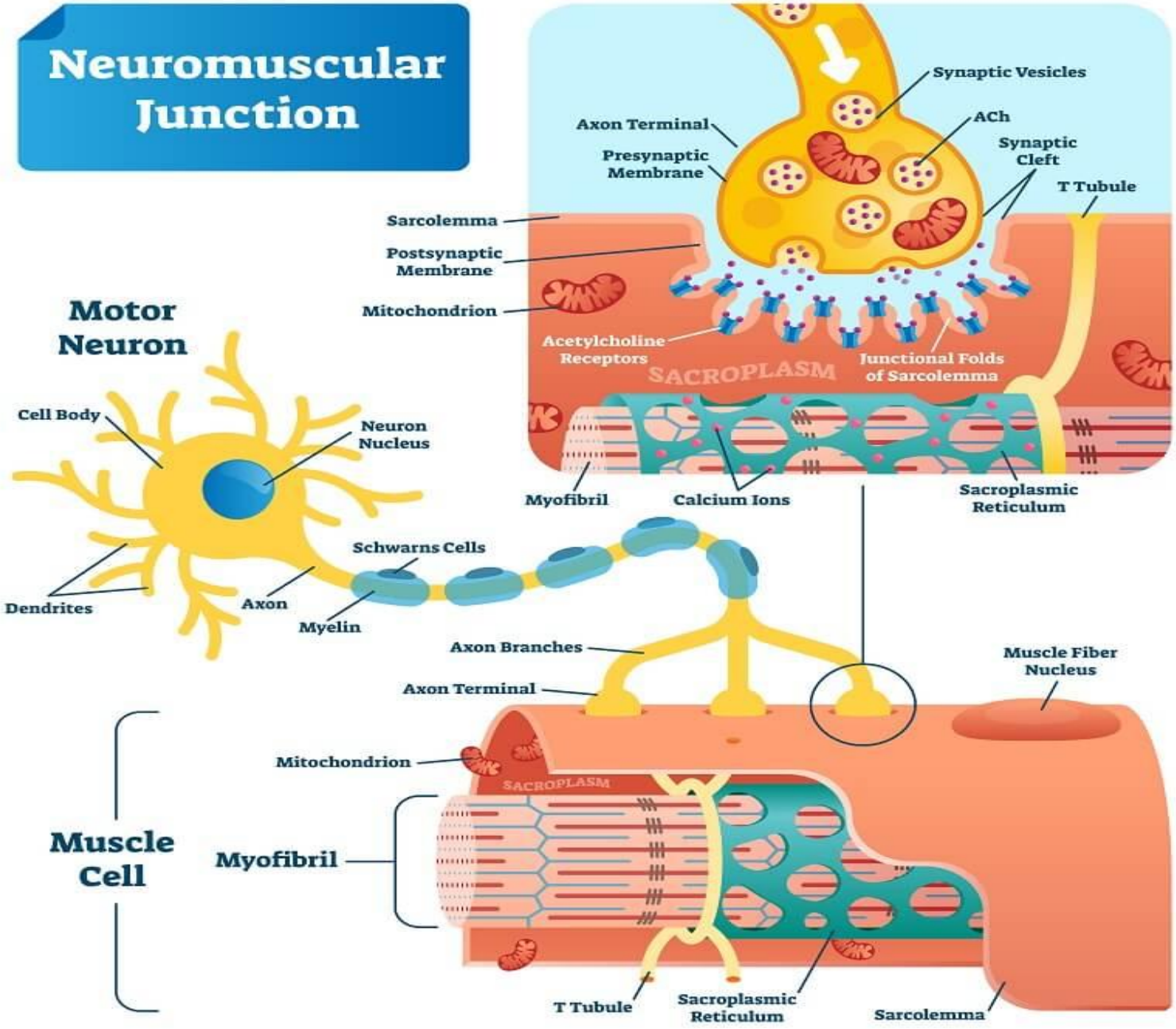
Depuis les travaux de **Claude Bernard** on suspectait la **nature chimique de la transmission au niveau de  la JNM**, démontré plus tard par **Katz** et collaborateurs. Puis dans les années cinquante, ceci a été bien élucidé grâce au progrès des méthodes électrophysiologiques et histologique mises en œuvre.

# DÉFINITION

- la JNM désigne la **zone de contact** entre la **terminaison nerveuse** (axone du motoneurone α) et **la fibre musculaire** (du muscle strié squelettique) qu'elle innerve, le contact se fait au niveau d'une région spécialisée de la membrane de la fibre musculaire appelée **plaque motrice**.

# STRUCTURE DE LA JNM

# Neuromuscular Junction



# L'ÉLÉMENT PRÉSYNAPTIQUE

Formé par la **terminaison nerveuse de l'axone du motoneurone α**, à l'approche de la plaque motrice l'axone perd sa gaine de myéline et se divise en plusieurs ramifications, chacune forme à son extrémité de multiples varicosités en grappe appelés **boutons synaptiques** qui reposent sur la membrane de la fibre musculaire(**plaque motrice**). Cette terminaison renferme de nombreuses **vésicules synaptiques** (au sein desquelles sont stockées les molécules d'Ach) et mitochondries.

# L'ÉLÉMENT POSTSYNAPTIQUE

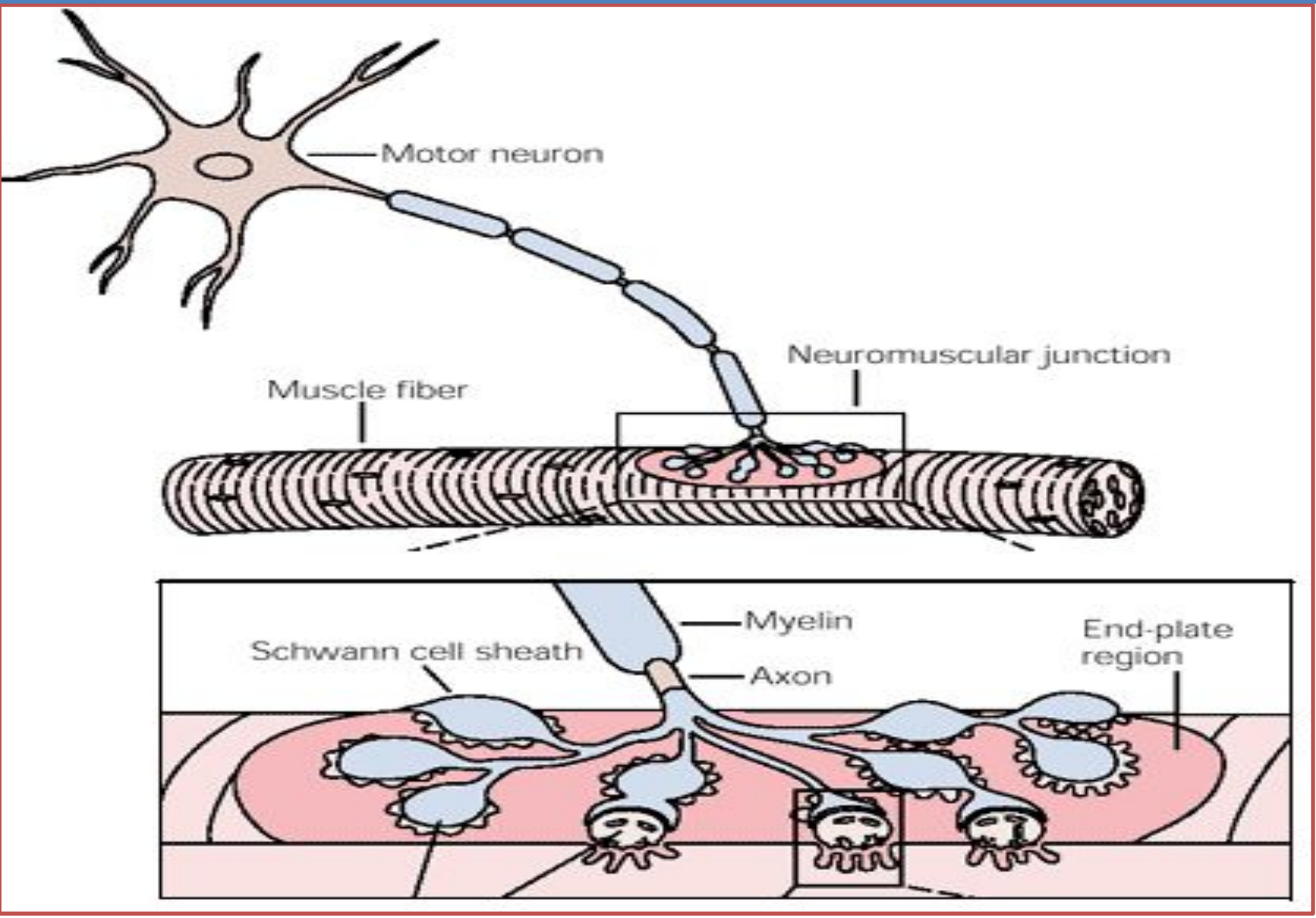
Formé par la **membrane de la fibre musculaire** qui présente de nombreux **replis.**

**Au sommet** des crêtes de ces replis se concentrent les **récepteurs à Ach**, et au niveau de la **base** on trouve plus les **canaux sodiques voltage dépendant.**

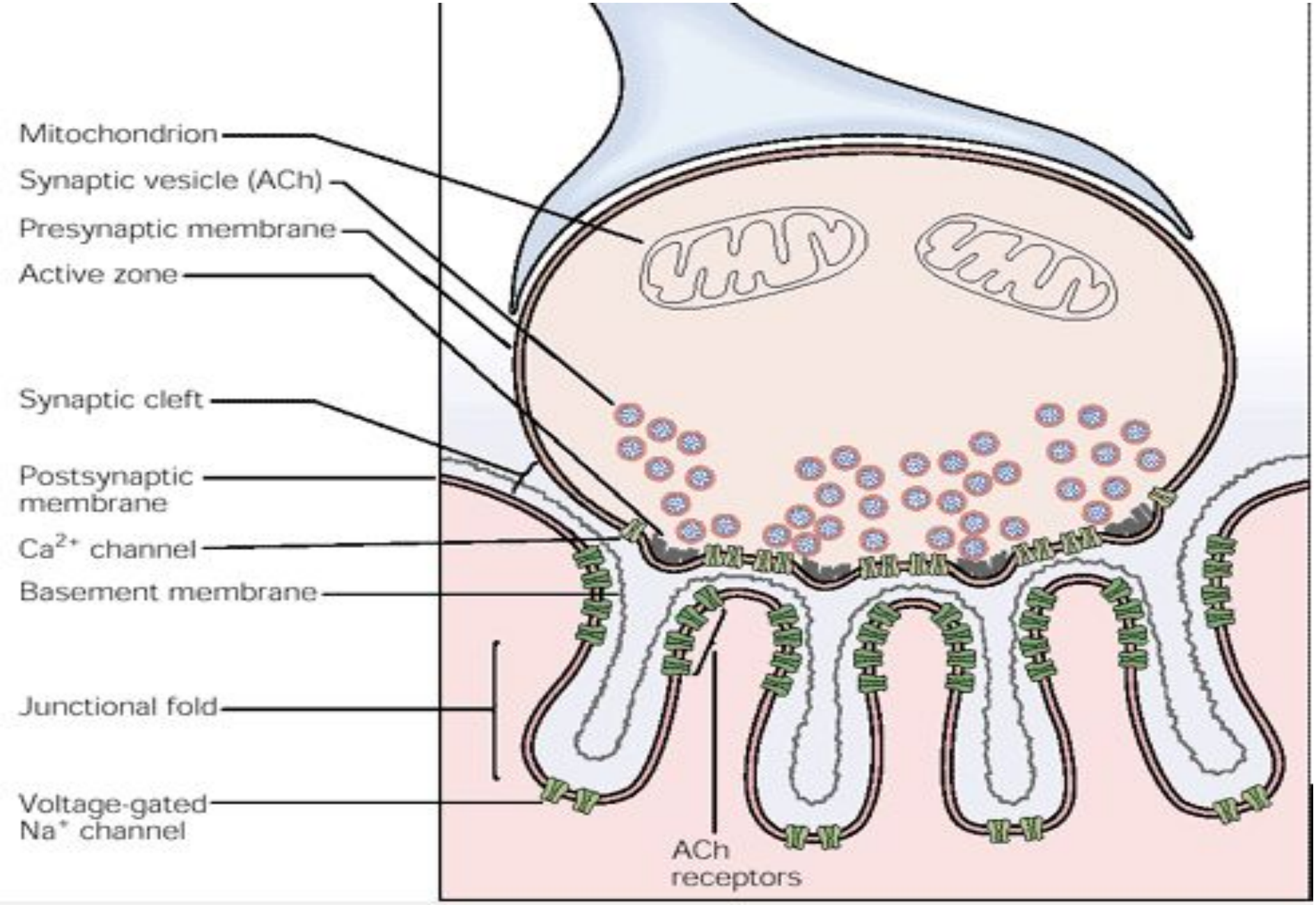
# LA FENTE SYNAPTIQUE

L'espace séparant les deux éléments pré et postsynaptique, occupé par la **membrane basale**, au sein duquel se trouve l'enzyme de dégradation de l'Acétylcholine (**Acétylcholinestérase).**

# JNM




From "PRINCIPLES OF NEUR AL SCIENCE »
Sixth Edition Edited by ERIC R. KANDEL et al.2021



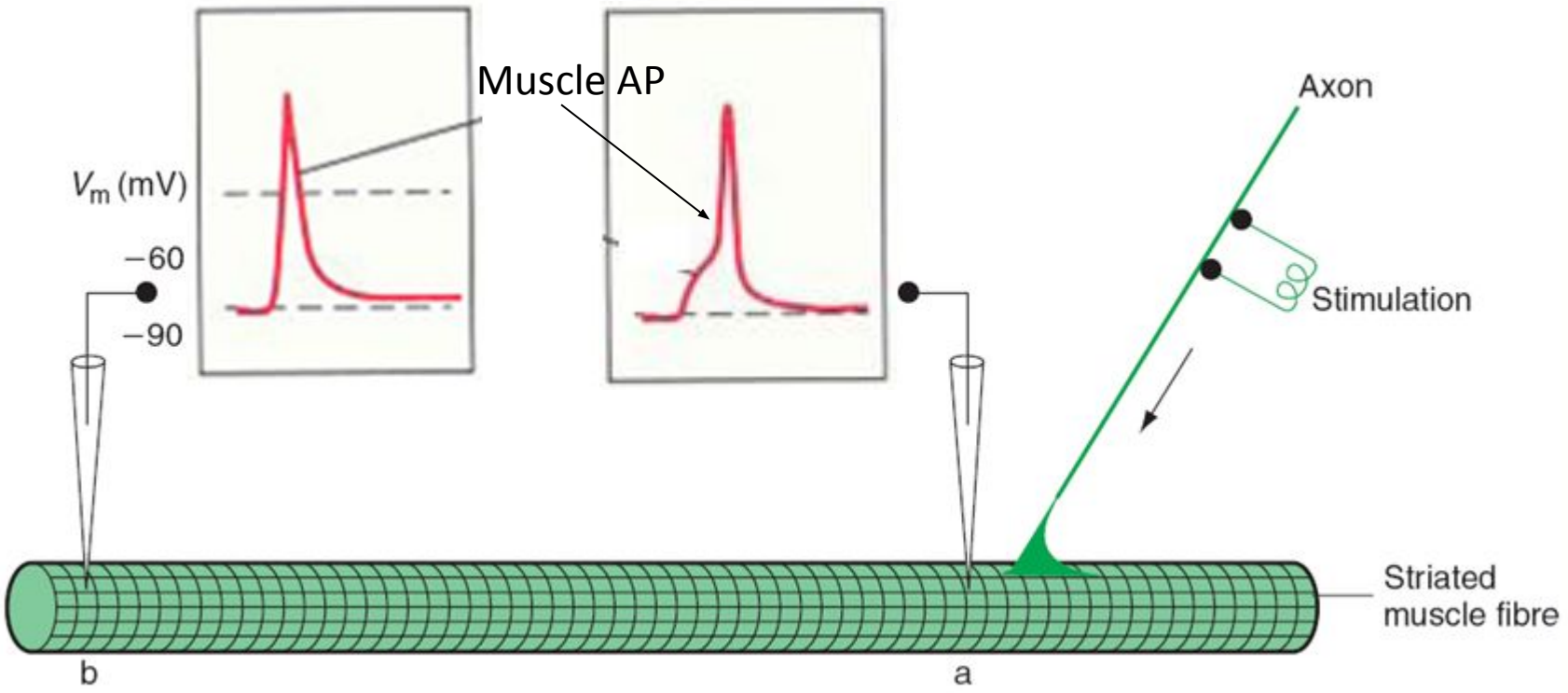

From "PRINCIPLES OF NEUR AL SCIENCE »
Sixth Edition Edited by ERIC R. KANDEL et al.2021

# FONCTIONNEMENT DE LA JNM

# Mise en évidence

Les phénomènes de la transmission synaptique de la JNM ont été étudiés par Fatt et Katz avec une préparation nerf sciatique et muscle sartorius de la grenouille.

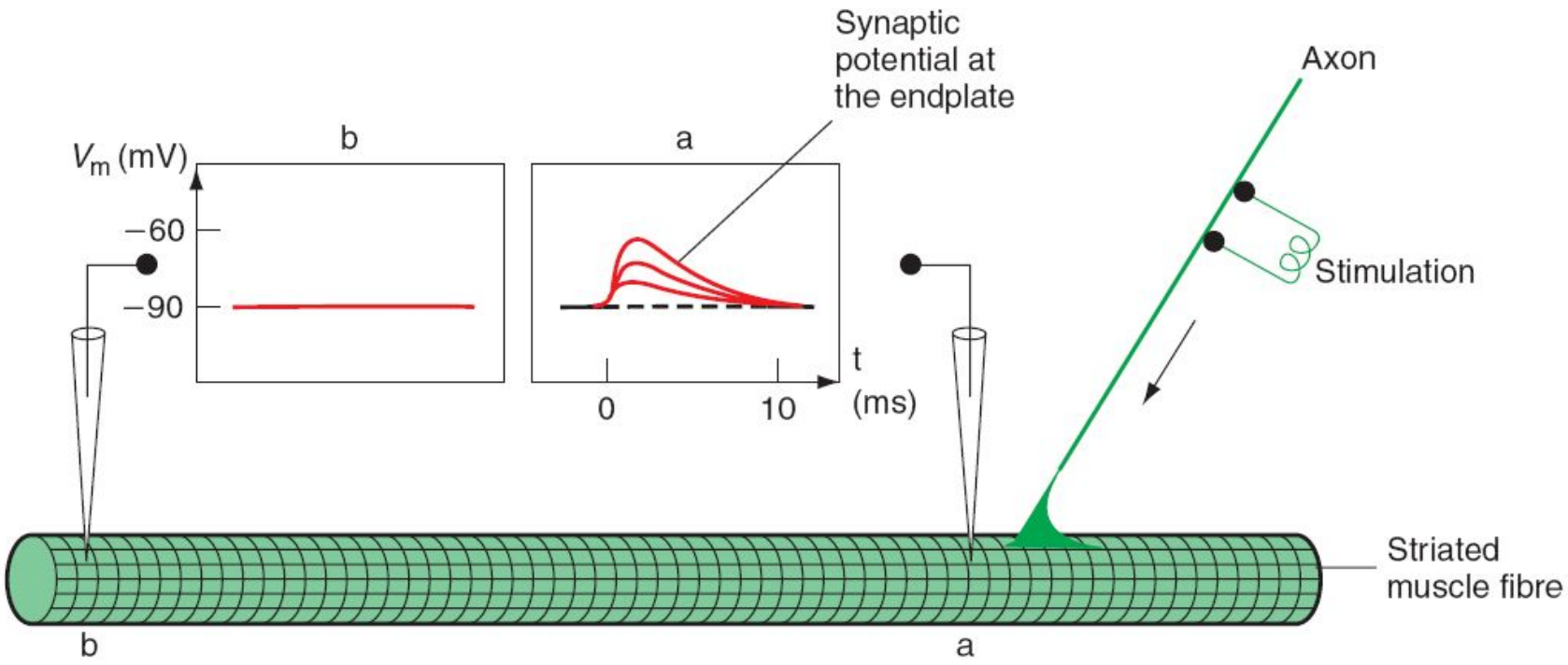
## Mise en évidence




**Dans les circonstances normales**

A La stimulation de l'axone on enregistre un potentiel d'action(PA) musculaire par l'électrode a (a proximité de la jonction) et b (à distance de la jonction)

# 2 Mise en évidence




**Même préparation traitée par du curare**

En ajoutant du curare avec des quantités de pus en plus élevées on enregistre à l'approche de la JNM (a) un potentiel infraliminaire ce qui nous permet d'étudier ces caractéristiques. A distance (b) on n'enregistre pas de PA

Dans les circonstances normales
Le potentiel post synaptique appelé potentiel de plaque motrice (PPM) à proximité de la jonction, ne peut être enregistré car il est toujours supraliminaire et déclenche rapidement un PA.

Après l’ajout du curare, le PPM n’atteint pas le seuil du déclenchement du PA, ce qui permet de l’enregistrer et d’étudier ces caractéristiques électriques

# 1-Phénomènes présynaptiques

# Phénomènes présynaptiques

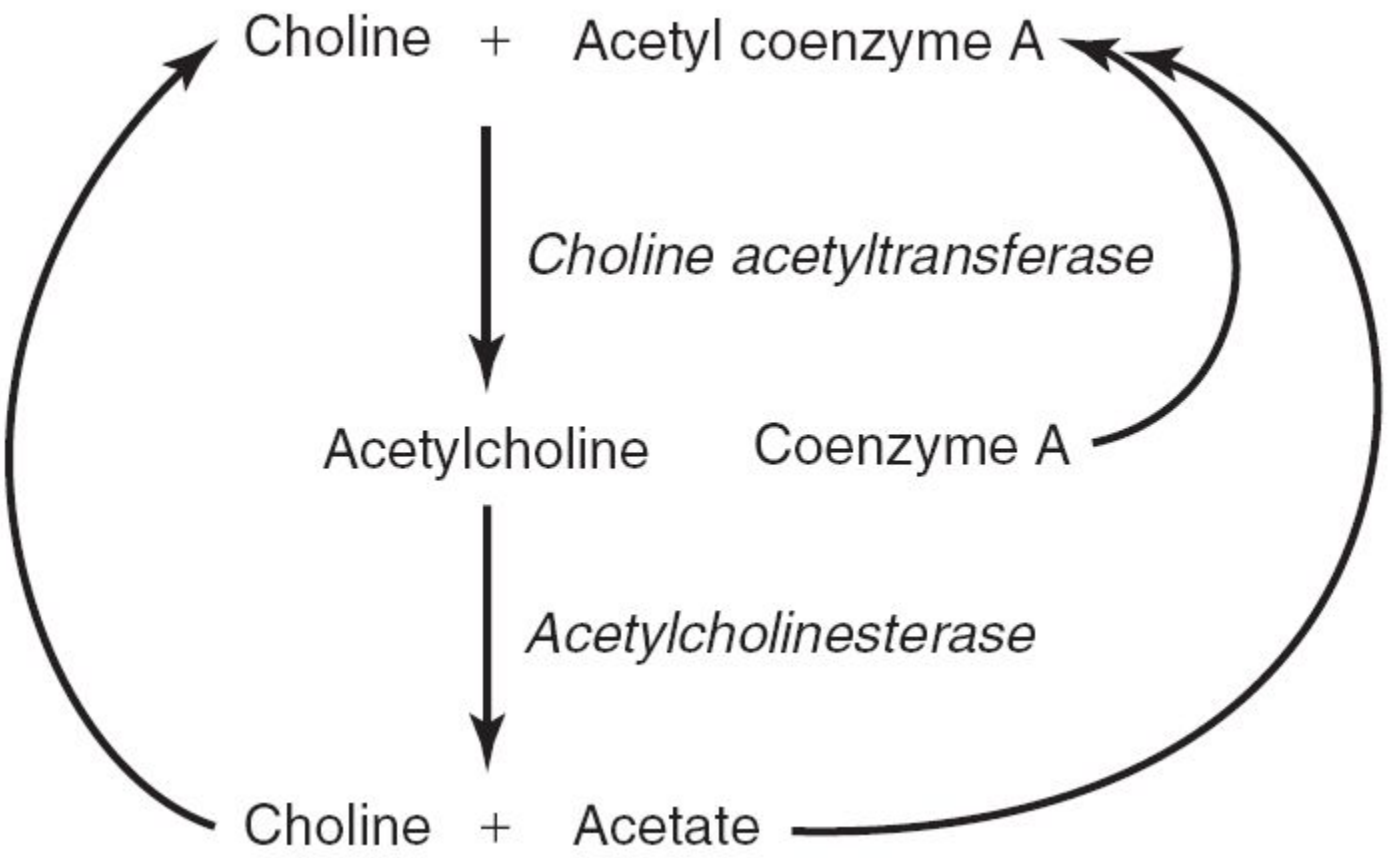
Ils regroupent l'ensemble des étapes qui aboutissent à **la libération de l'Ach** par la terminaison nerveuse.

**L’acétylcholine:**

**1-synthèse** : l’Ach est synthétisé dans le cytosol au niveau de la terminaison nerveuse présynaptique à partir de acétyl coenzyme A (qui provient du métabolisme du glucose au niveau de la mitochondrie) et de la choline. Cette réaction est catalysée par la choline acétyl transférase (CHAT).

# L’acétylcholine

- **L’acétylcholine**



**2-Stockage:**

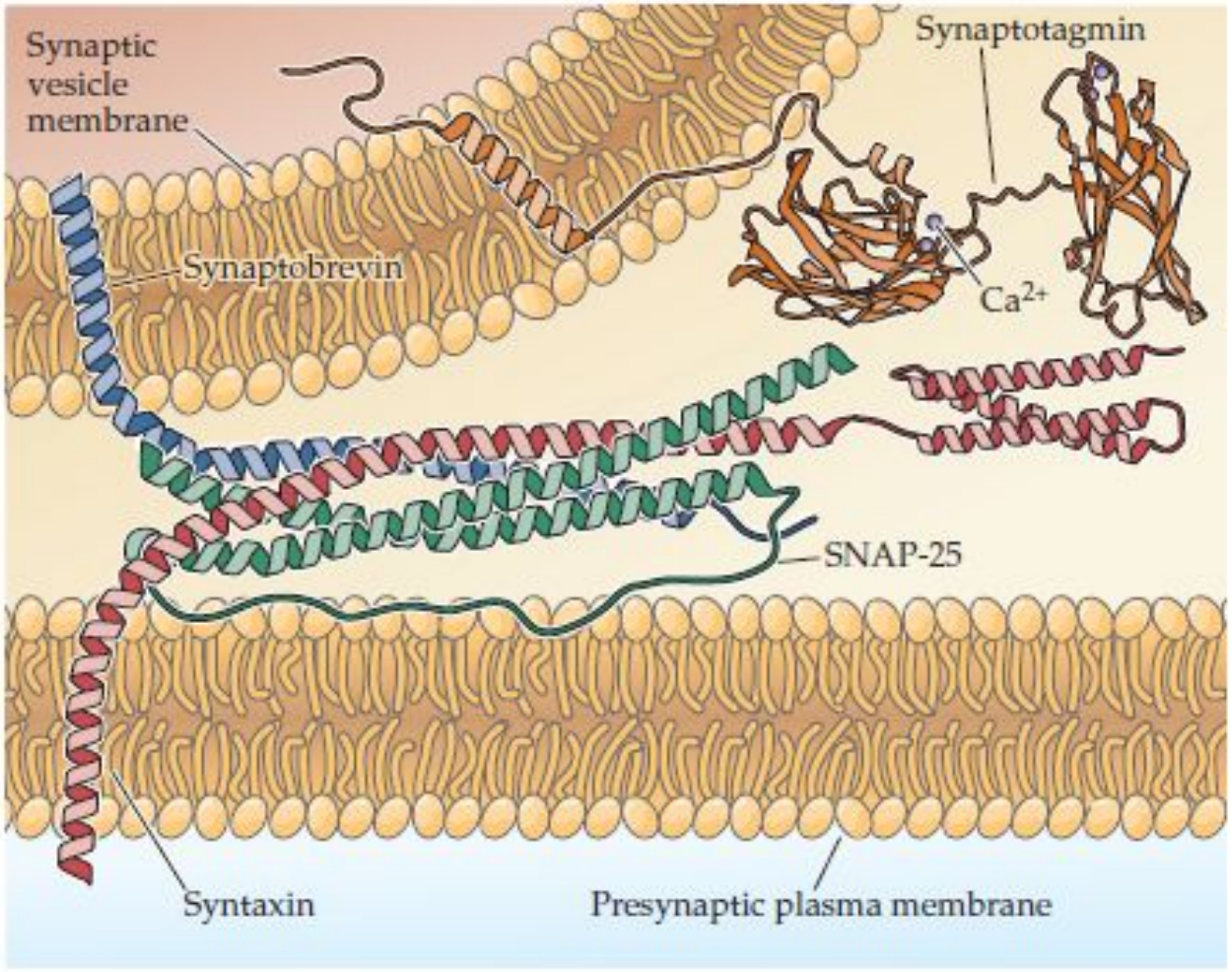
Une fois synthétisé l'Ach est concentré et **stocké dans des vésicules synaptiques.** Ces vésicules sont claire de petit diamètre (40nm). Elles sont initialement formées dans le corps cellulaire du motoneurone α à partir du réseau transgolgien puis elles gagnent la terminaison de l'axone pour se charger en Ach.

Dans le bouton synaptique les vésicules sont regroupées en deux pools, l'un de réserve, l'autre situé prés de la membrane plasmique dans les zones actives prêtes à l'exocytose.

## 3- <u>l'exocytose:</u>

**Commandée par le Ca++** qui joue un rôle primordial dans la sécrétion de l'Ach, avec la participation de plusieurs catégories de protéines des membranes, vésiculaire (la synaptobrévine et la synaptotagmine) et présynaptique ( la syntaxine et le SNAP25) se produisent les phénomènes de fusion membranaire et de l'exocytose de l'Ach.

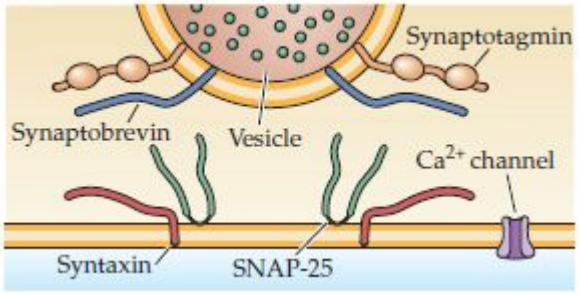
# Les mécanismes moléculaires de la fusion et l'exocytose: le complexe SNAR



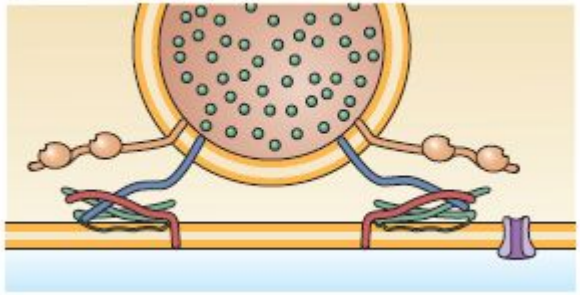

From NEUROSCIENCE, Sixth Edition
Edited by Dale Purves et al.2018

# Les mécanismes moléculaires de la fusion et l'exocytose: les différentes étapes

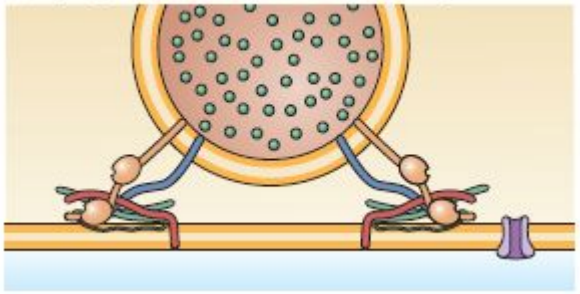
(1) Free SNARES on vesicle and plasma membranes



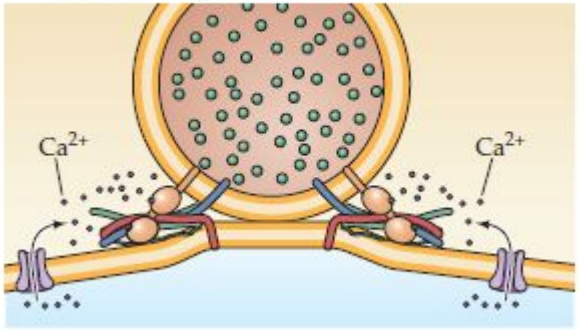

(2) SNARE complexes form as vesicle docks



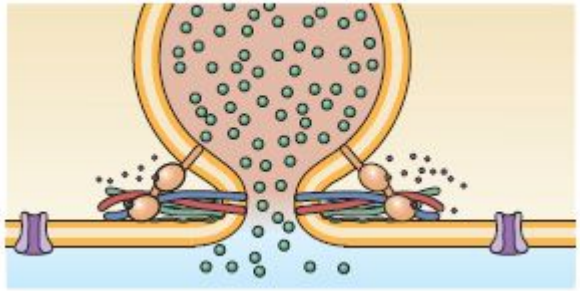
(3) Synaptotagmin binds to SNARE complex



(4) Entering $Ca^{2+}$ binds to synaptotagmin, leading to curvature of plasma membrane, which brings membranes together




(5) Fusion of membranes leads to exocytotic release of neurotransmitter



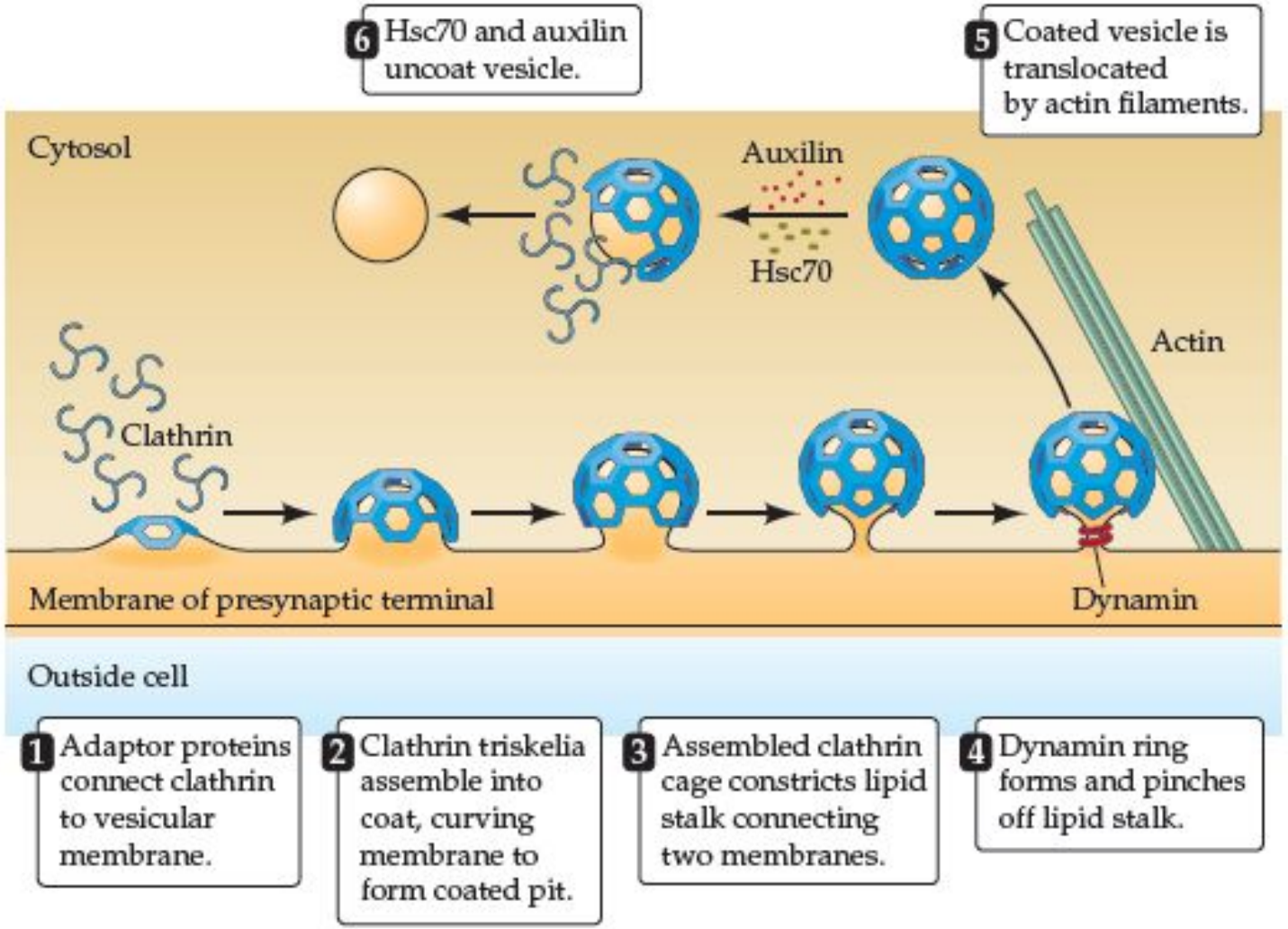
From NEUROSCIENCE, Sixth Edition
Edited by Dale Purves et al.2018

Donc **L'arrivée d'un PA** au niveau de la terminaison présynaptique induit une **ouverture très rapide des canaux Ca++ voltage-dépendants** d'où une **élévation importante et localisée de la concentration du Ca++** au niveau des microdomaines au **voisinage immédiat des canaux Ca++**. Cette entré de calcium va déclencher les phénomènes de la **fusion et l'exocytose** .

Une fois l'exocytose terminée, Le Ca++ intracellulaire **diminuera rapidement** grâce à différents mécanismes (**pompage actif** par certaines structures intra cellulaires).

Les vésicule vidées de leurs contenu seront recyclées par endocytose grâce à des protéines spécialisées telles la clathrine, and l'auxilin, Hsc70.

# Les mécanismes moléculaires de l'endocytose des vésicules




From NEUROSCIENCE, Sixth Edition
Edited by Dale Purves et al.2018

- **Notion de libération quantique du l'Ach**

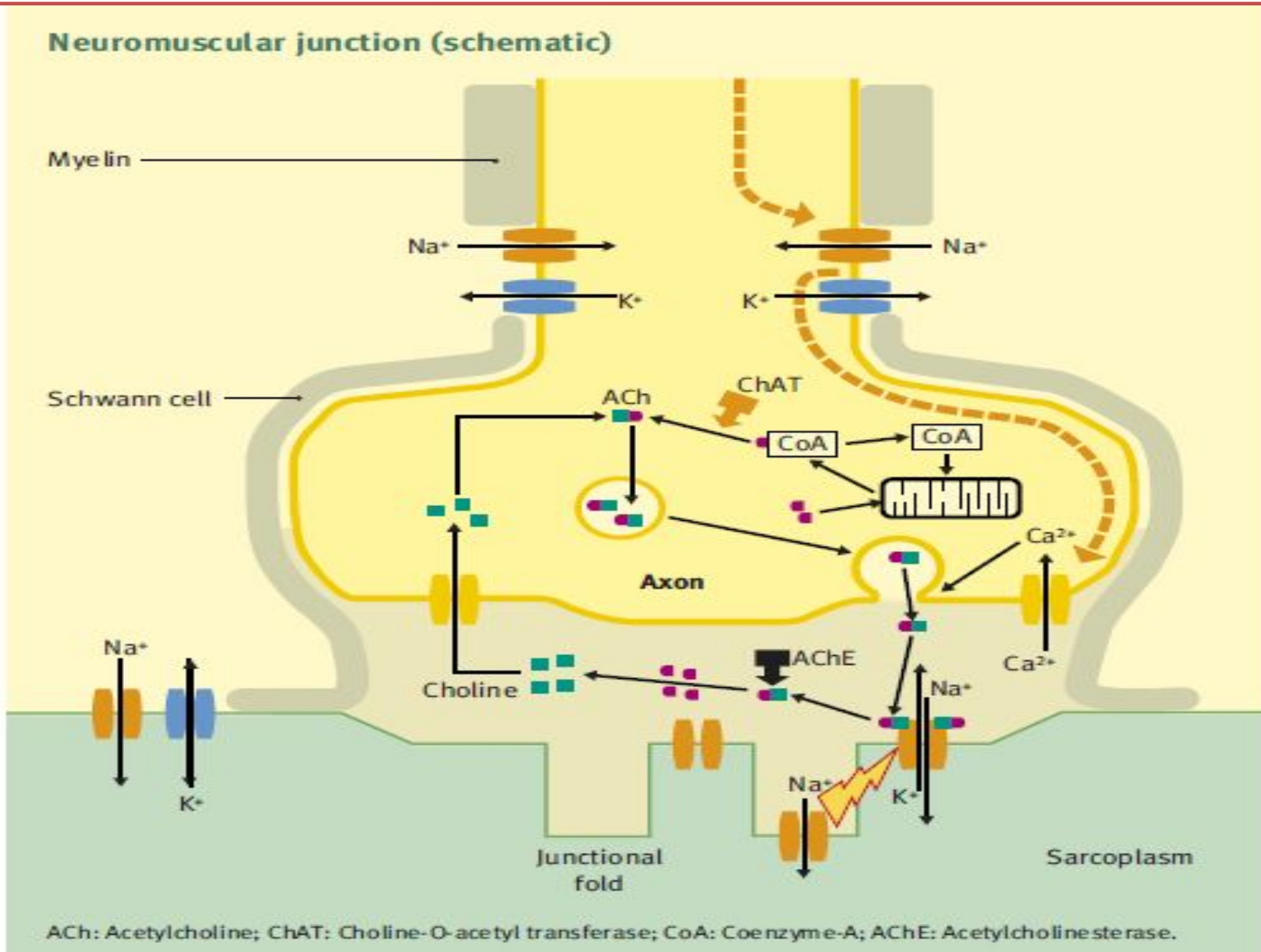
A l'aide d'une microélectrode placée au niveau de la membrane postsynaptique Katz a enregistre en l'absence de toute stimulation présynaptique **des dépolarisations spontanées de faible amplitude** ( 0,5 à 1mv environ ) qui ont un décours temporel analogue a celui du potentiel de plaque motrice (PPM) qu'il a appelé -**PPM miniatures-**

La mise en évidence en microscopie électronique de vésicules synaptiques a permis d'avancer l'hypothèse selon laquelle chaque **PPMm** serait dû à l'action du contenu en Ach d'une **seule vésicule synaptique** qui représente ainsi un **quantum** correspondant à environ 5000 molécules d'Ach.

En modulant l'amplitude du PPM on a remarqué que cette dernière correspond à la somme d'un nombre entier de PPMm due à la libération synchrone d'un grand nombre de vésicules synaptiques environ 150 (quanta) . **D'où le concept de la nature quantique de la libération du neurotransmetteur**

**4-Dégradation:**

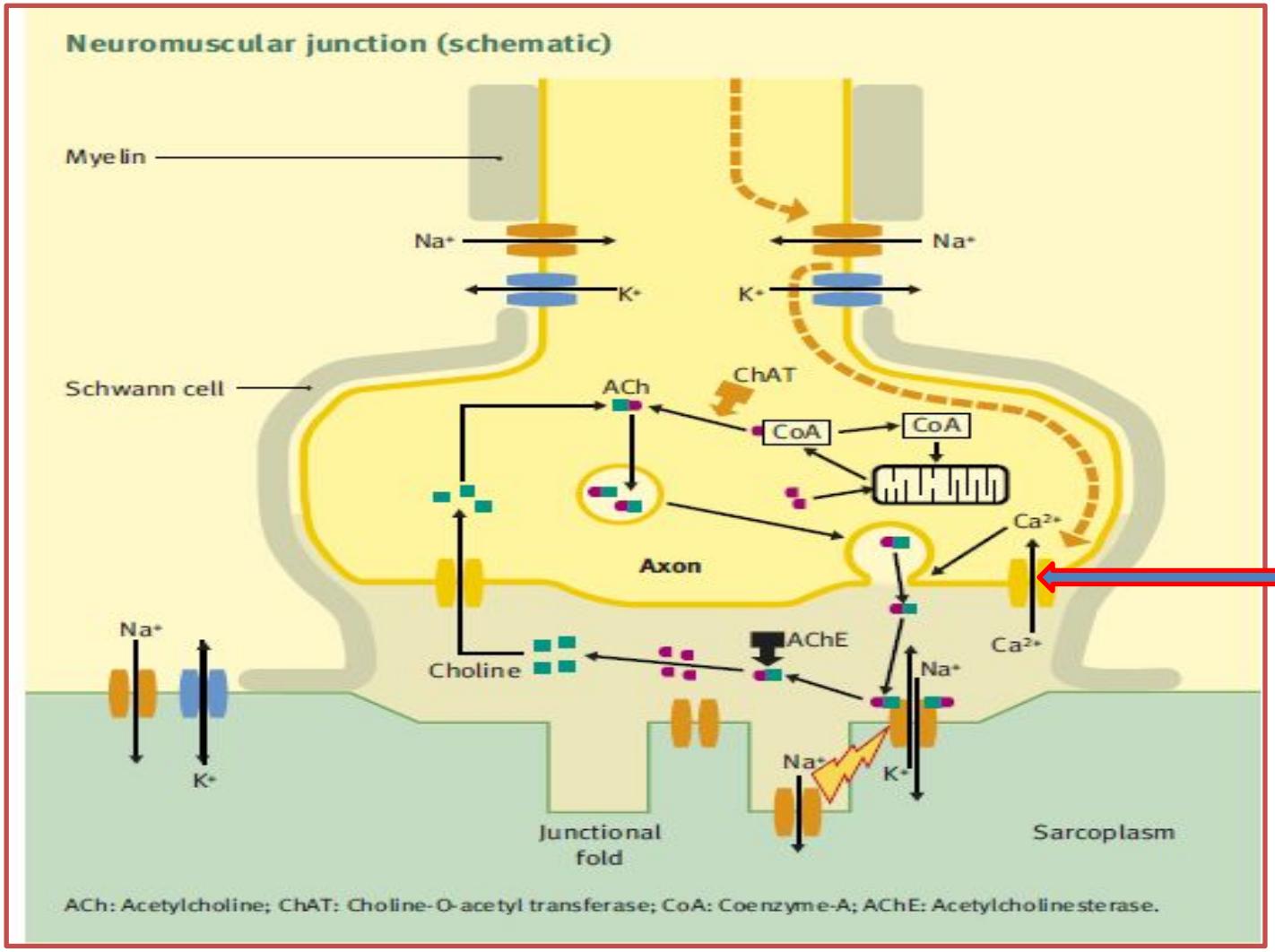
une fois exercé son action sur l' élément postsynaptique, **l'Ach est rapidement dégradé par l'enzyme acétylcholinestérase** en choline et acide acétique. La choline sera recaptée par la terminaison présynaptique grâce à des transporteurs actifs.


Neuromuscular junction (schematic)
Myelin
Na+
K+
Na+
K+
Schwann cell
ACh
ChAT
CoA
CoA
Ca2+
Axon
Na+
K+
AChE
Choline
Ca2+
Na+
Na+
K+
Junctional fold
Sarcoplasm
ACh: Acetylcholine; ChAT: Choline-O-acetyl transferase; CoA: Coenzyme-A; AChE: Acetylcholinesterase.

# APPLICATION CLINIQUE

## -SYNDROME DE LAMBERT EATON (SLE):

Affection auto immune acquise, associée dans 60% des cas à un cancer pulmonaire à petite cellule due à  présence d'auto anticorps dirigés contre les **canaux Ca++ voltage dépendants présynaptiques de la JNM**




**Cible des anticorps dans le SLE**

Le SLE est Caractérisé:
sur le plan clinique essentiellement par une **fatigabilité**
– sur le plan électrophysiologique par un **INCREMENT** à la stimulation à haute fréquence ou après effort bref – **traité par 3-4 Diaminopyridine** qui prolonge la durée du PA présynaptique en inhibant la sortie du K+ entrainant une facilitation de la libération d' ACh.

**-LE BOTULISME**:

Lié à la consommation d'un aliment (conserves non stérilisés) contaminé par la toxine botulique libérée par le bacille botulique (bactérie anaérobie) lors de sa lyse. Caractérisé par une **faiblesse musculaire** pouvant aller jusqu'à la **paralysie** causant la mort par atteinte des muscles respiratoires.

Le diagnostic est affirmé par la mise en évidence de la toxine dans le sérum du patient et également dans l'aliment contaminé.

En **clivant** certaine catégorie de protéine comme la **synaptobrévine** , la toxine botulique bloque la libération de l'Ach au niveau de la JNM.

# Botulisme

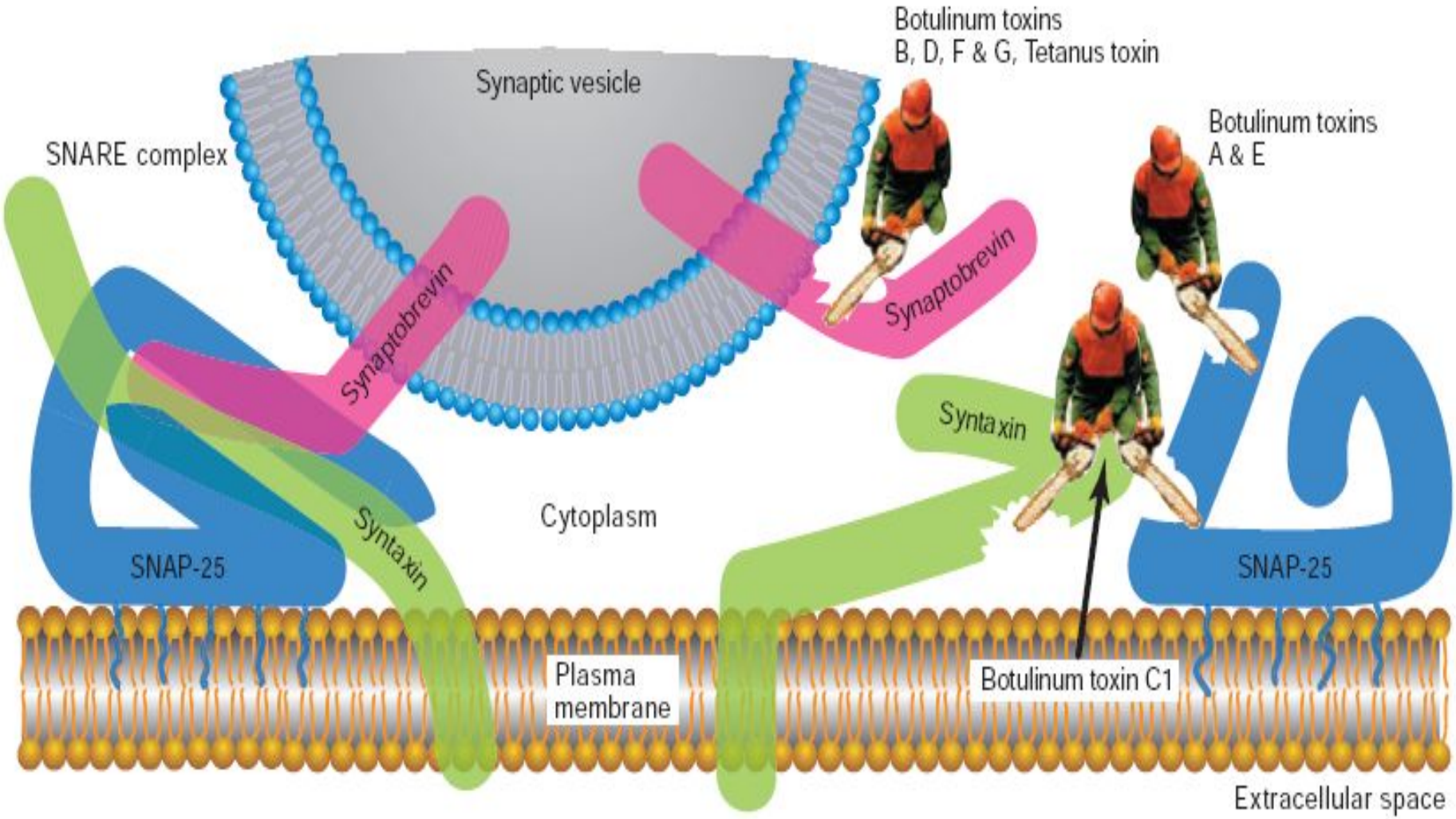
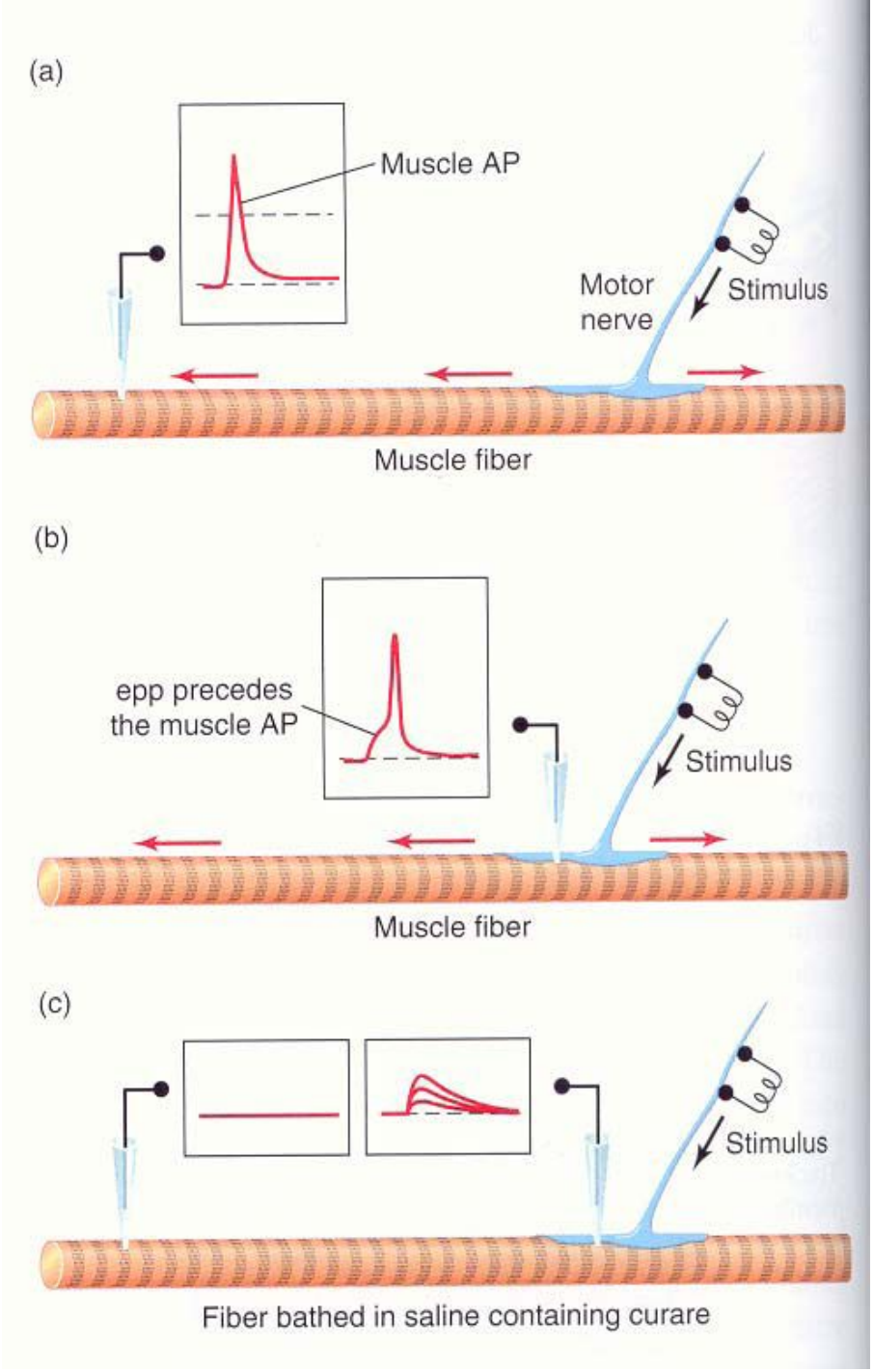



**FIGURE 8.5** SNARE proteins and the action of clostridial neurotoxins. The SNARE complex shown at the left brings the vesicle and plasma membranes into close proximity and likely represents one of the last steps in vesicle fusion. Vesicular VAMP, also called synaptobrevin, binds with syntaxin and SNAP-25 that are anchored to the plasma membrane. Tetanus toxin and the botulinum toxins, proteases that cleave specific SNARE proteins as shown, can block transmitter release.

# 2-PHÉNOMÈNES POSTSYNAPTIQUES

- Ils regroupent l’ensemble des événements qui se déroulent depuis la fixation de l’Ach sur ces récepteurs spécifiques au niveau de la membrane postsynaptique jusqu’à sa dégradation.

**Action potentials are generated from graded endplate potentials.**




(a) Only AP is recorded far from motor neuron

(b) Epp recorded near motor neuron/synapse before AP

(c) Curare eliminates AP, because epp amplitude decreases.

La stimulation de l'axone fait apparaitre un potentiel diphasique qui précède la contraction de la fibre musculaire, ce potentiel initial **local** est suivi rapidement d'un PA propagé. Cette **dépolarisation locale (45 à 75mV) dépasse largement le seuil (15mV) de déclenchement du PA**. Pour pouvoir analyser facilement cette dépolarisation locale de la plaque la préparation est traitée par du curare afin d' éviter l'apparition du PA musculaire. Cette dépolarisation locales est appelée **le potentiel de plaque motrice(PPM).**

## b/ Caractéristiques du PPM:

1/-le PPM est un potentiel **LOCAL**, son amplitude décroit progressivement en s' éloignant de la plaque motrice.

2/-Le PPM est **GRADUABLE**, son amplitude croit en fonction e l'intensité de la stimulation et lorsqu'elle dépasse un certain niveau(seuil) elle donne naissance à un PA musculaire.

3-Le PA présynaptique déclenche toujours **un PPM SUPRALIMINAIRE** pour induire le PA musculaire, on dit que le **facteur de sécurité** de la transmission neuromusculaire est très **élevé**

# c/ Mécanisme ioniques à l'origine du PPM:

Les travaux de Takeuchi et coll en 1960 par la techniqe du voltage imposé sur une préparation comportant la JNM de grenouille, ont montré que

le **PPM est le résultat de modification de la perméabilité de la membrane postsynaptique.**

- **Le PPM** est le résultat d'une **augmentation de la conductance** de la membrane postsynaptique **SIMULTANÉMENT aux ions sodium (NA+) et potassium (K+)**.

- Ces ions vont se déplacer selon leur gradient électrochimique et faire tendre le potentiel de la membrane postsynaptique vers une valeur comprise entre le potentiel d' équillibre du Na+(+58 mV) et celui du K+(- 70 mV ) .

- **LE PPM EST UNE DÉPOLARISATION RÉSULTANT DU FAIT QU'IL Y A PLUS D'ION NA+ QUI ENTRENT QUE D'IONS K+ QUI SORTENT .**

**Cet accroissement de conductance est dû à la fixation des molécules d'acétylcholine libérées par la terminaison présynaptique sur des récepteurs ionotropes (ou récepteurs canaux) localisés au niveau des sommets des replis de la membrane post synaptique .**

La fixation de **2 MOLÉCULES D'ACH** sur le récepteur ouvre durant un court instant, un canal délimité par les différentes sous unités du canal . **Ce canal est peu sélectif et laisse passer les ions Na+ et K+. Ce canal n'est pas voltage - dépendant mais est chémo - dépendant** .

Au niveau de la JNM le récepteur a l'Ach est dit récepteur **NICOTINIQUE** ( car il est activé également par la nicotine ) de type musculaire. Il est par contre **BLOQUÉ** de façon compétitive par **LE CURARE.**

Le canal présente **deux états**, **état fermé** et après **la fixation de l'Ach il passe à l'état ouvert** permettant le **passage simultané d'ions Na+ et K+** et lorsque les deux molécules d'Ach se détachent du récepteur, il revient à son état fermé.

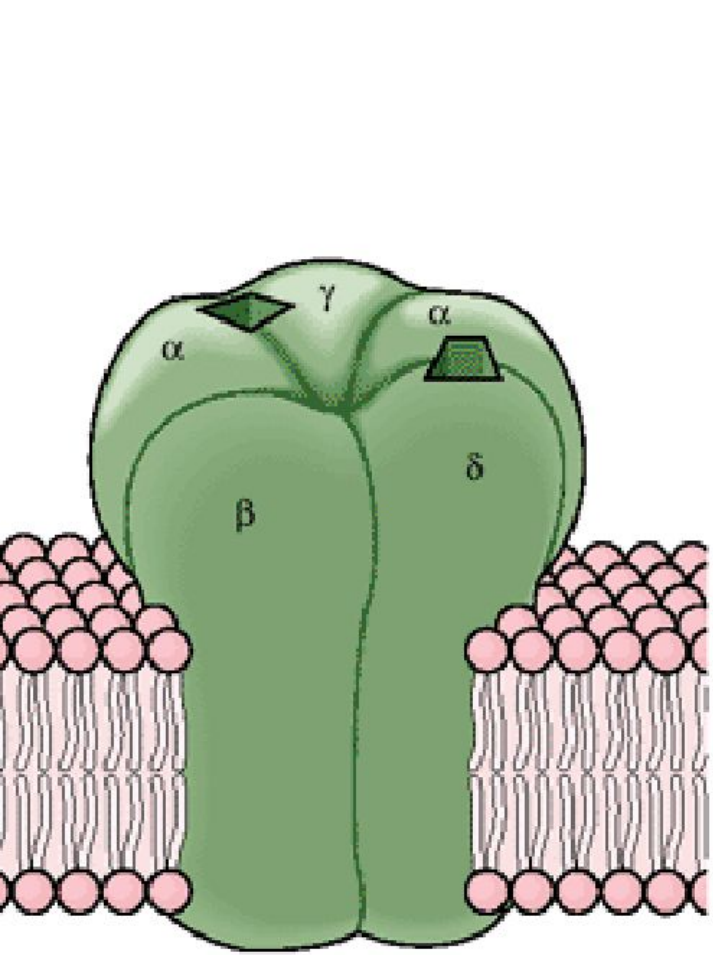
**d/structure moléculaire du récepteur à l'Ach:**

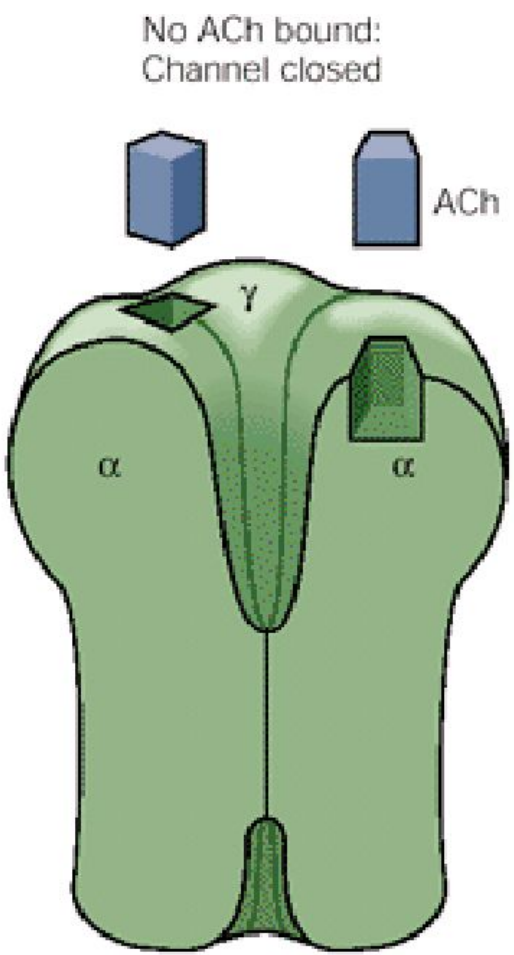
Les progrès dans le domaine de la microscopie électronique, l'électrophysiologie, la biochimie et la biologie moléculaire ont permis de mieux comprendre le fonctionnement et la structure moléculaire du récepteur à l'Ach

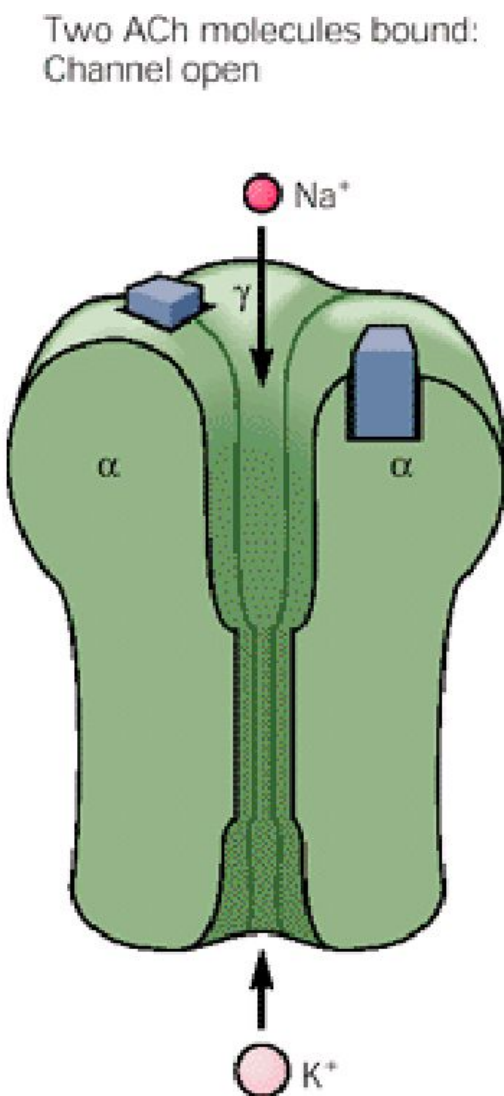
Le récepteur à l'Ach est un complexe protéique de poids moléculaire de 290 Kilodatons, formé de l'association de **5 sous unités 2 sous unités** α,une **β** , **une ϒ** et **une δ**. Les 5 sous unités sont disposées autour d'un canal central.

- Chacune des sous unités est constitué de 4 segments hydrophobes M1,M2,M3,M4 par lesquelles s'ancrent dans la membrane. **les sous unités alpha possèdent chacune un site de fixation de la molécule d'Ach et la fixation simultanée de 2 molécules d'Ach est nécessaire pour provoquer l'ouverture de canal central** afin de permettre le passage d'ions.

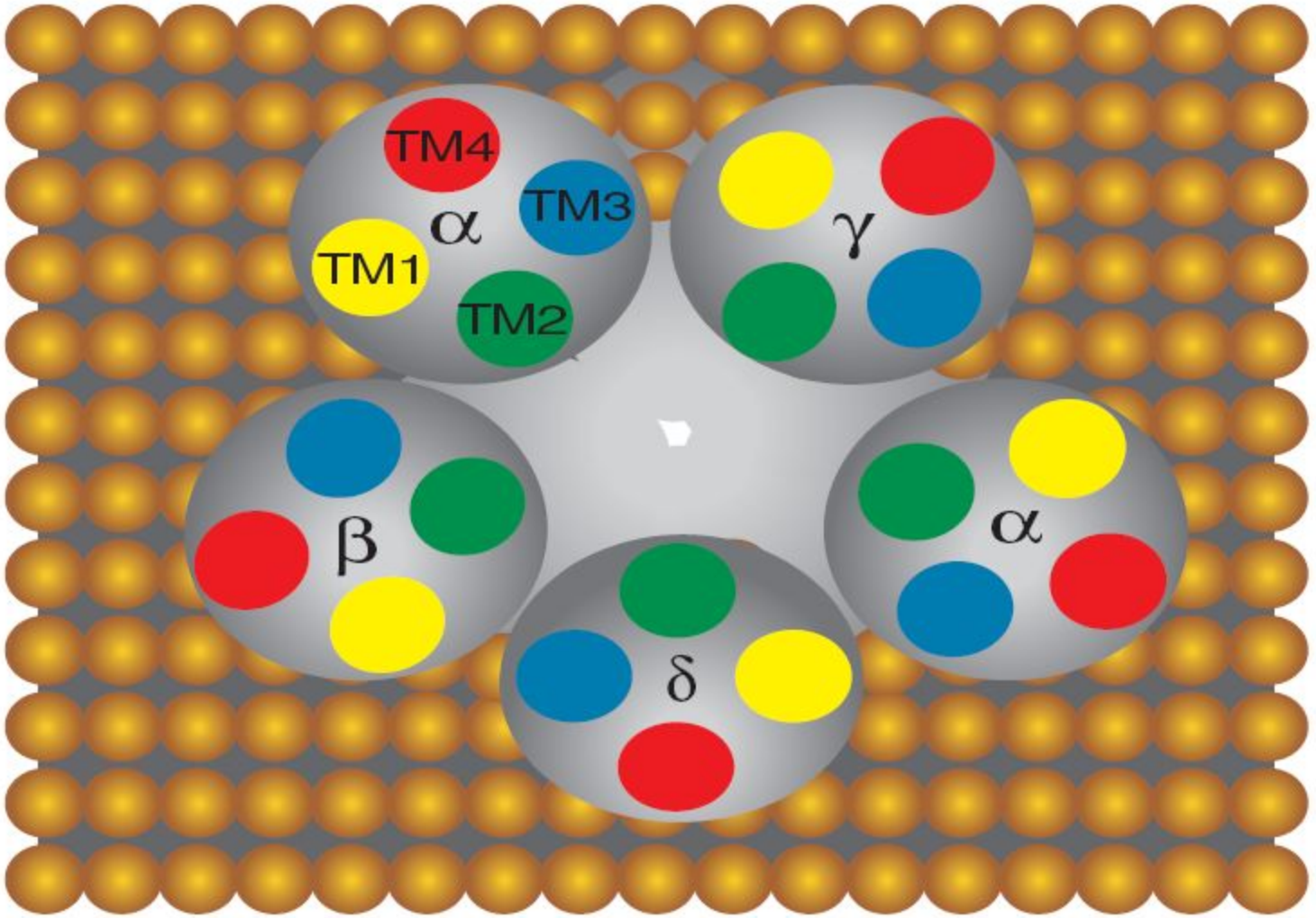
# ACTIVATION DES RECEPTEURS CHOLINERGIQUES POSTSYNAPTIQUES DE LA JNM



**Récepteur nicotinique musculaire de l'Ach** : vue supérieure : notez les 5 sous unités 2 sous unités alpha et 1unité béta , 1 unité gamma et 1 unité delta .Pour chaque sous unités les 4 domaines transmembranaires sont représentés

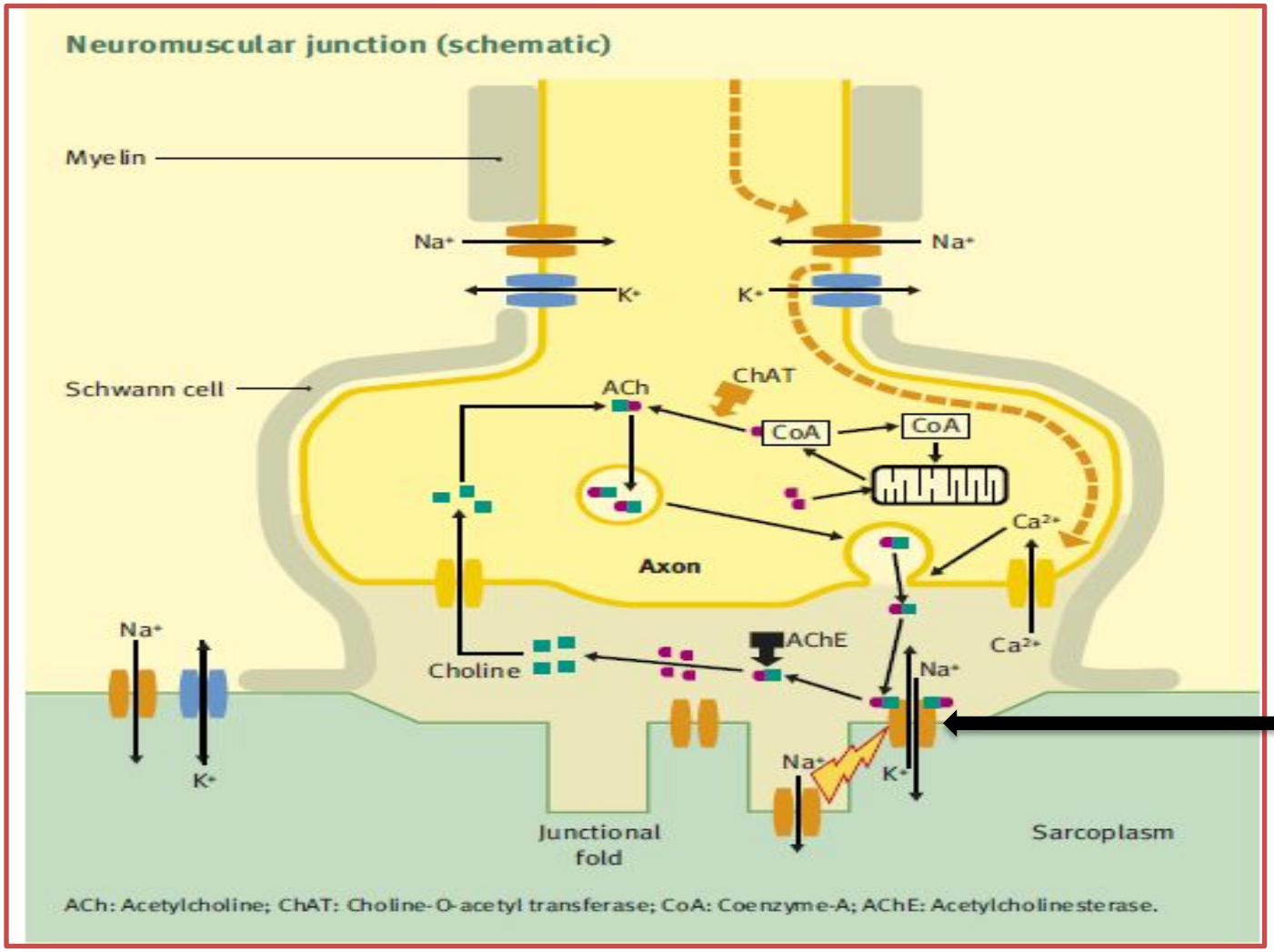


## APPLICATION CLINIQUE:

## MALADIES ACQUISES AUTOIMMUNES :

**MYASTHENIE gravis** : due à **des auto anticorps dirigés contre les récepteurs à Ach** de la plaque motrice: caractérisée cliniquement par une **fatigabilité** et à l' EMG un **DECREMENT** à la stimulation répétitive à 3 hertz ( diminution de l'amplitude du potentiel moteur induit par la stimulation électrique répétitive du nerf ) .
Traitement on utilise **des inhibiteurs de l'Acétylcholinestérase.**

# MYASTHENIE gravis




**Cible des anticorps dans la myasthénie gravis**

**MALADIES HEREDITAIRES :**

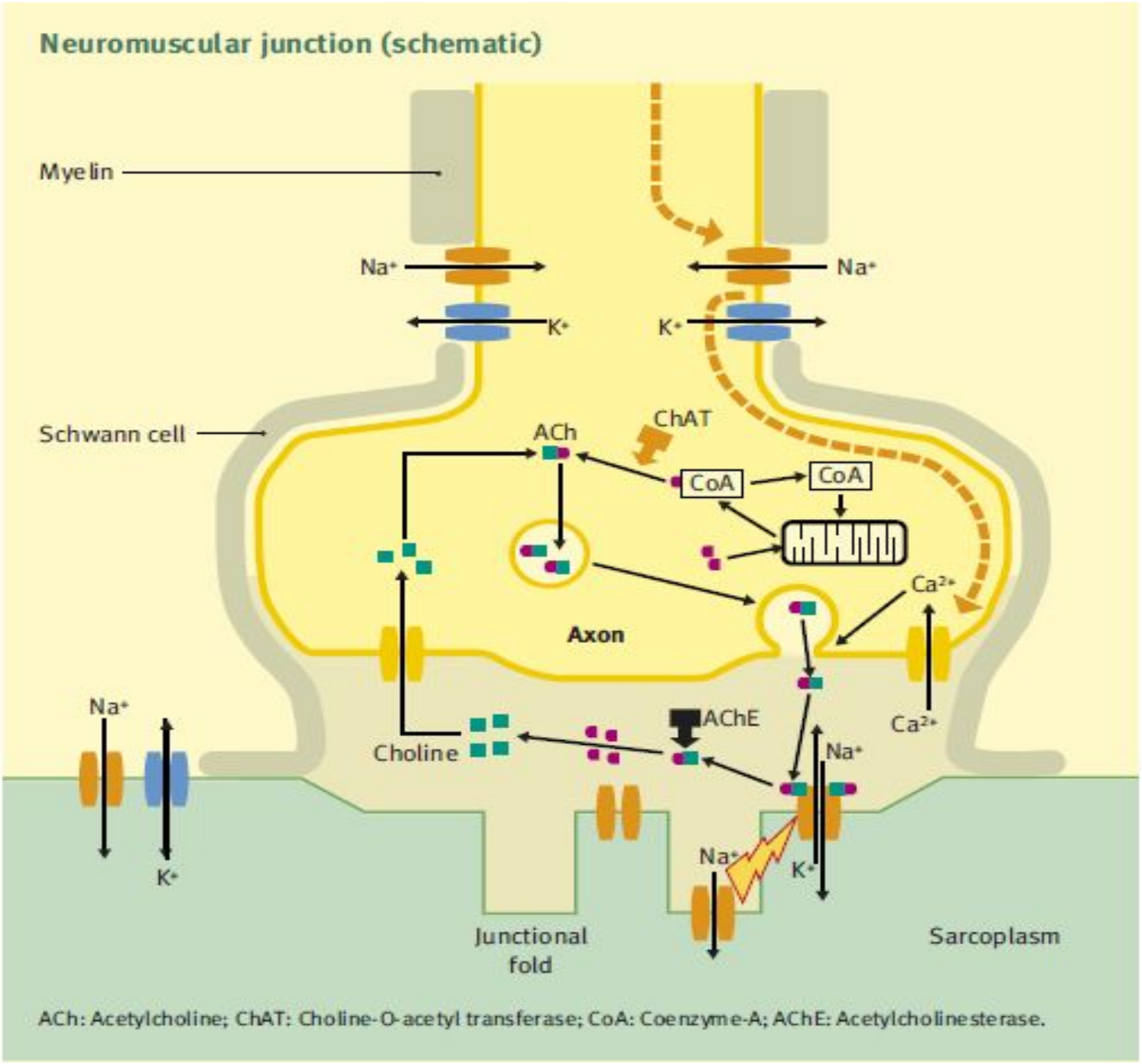
**SYNDROMES MYASTHENIQUES CONGENITAUX**

secondaires à l'atteinte d'un des mécanismes pré ou postsynaptiques de la transmission neuromusculaire.

# En résumé

**Il est important à retenir: concernant le fonctionnement de la JNM.**

## Neuromuscular junction (schematic)




ACh: Acetylcholine; ChAT: Choline-O-acetyl transferase; CoA: Coenzyme-A; AChE: Acetylcholinesterase.

# En résumé

**1-Le PA induit une dépolarisation de la terminaison présynaptique (terminaison nerveuse de l'axone du motoneurone α)**

**2-Cette dépolarisation induit une entrée massive du Ca++.**

**3-La concentration du Ca++dans la terminaison présynaptique croit de façon importante au niveau des microdomaines autour des canaux calcique.**

# En résumé

**4-Le Ca++ se fixe sur une protéine appelée la synaptotagmine , avec la participation de plusieurs catégories de protéines notamment le complexe SNARE, la synaptobrévine, la syntaxine…., induisant une fusion des membranes vésiculaire et plasmique et création d'un pore permettant la libération de l'Ach dans la fente synaptique.**

# En résumé

**5- l'Ach se fixe sur le récepteur nicotinique (2 molecules d'Ach se fixe sur les 2 sous unités α).**

**6- Ouverture du canal délimités par les différentes sous unités de ce récepteur permettant de façon simultanée l'entrée du Na+ et la sortie de K+ (plus de Na+ qui entre que du K+ qui sort).**

**7- Dépolarisation locale de la membrane postsynaptique=PPM.**

# En résumé

**8- Par des courants locaux qui apparaissent entre membrane dépolarisée siège de PPM et zones adjacentes, il y a naissance de PA musculaire propagé (le PPM déclenche toujours un PA musculaire propagé : on dit que la JNM est fiable).**

**9- Il est mis fin à l'action de l'Ach par l'acétylcholinestérase présente au niveau de la fente synaptique (choline + acide acétique) et la choline est recaptée par la terminaison présynaptique par un transport actif.**

# En résumé

**10- Les membranes des vésicules synaptiques qui s'étaient intégrées à la membrane plasmique lors de l'exocytose seront réintégrées dans le cytosol de la terminaison présynaptique par un processus d'endocytose pour se charger en Ach et servir à de nouveaux cycles.**

**11- l'excès de Ca++ dans la terminaison présynaptique est rapidement extrait par des mécanismes actifs le ramenant ainsi à sa concentration de repos**

# En résumé

- **Application clinique**

  **-Le syndrome de Lambert Eaton trouble de la JNM de type présynaptique.**

  **-La myasthénie (Gravis): trouble de la JNM de type postsynaptique**

# MERCI

# LES SYNAPSES NEURONEURONALES

## DANS LE SYSTÈME NERVEUX CENTRAL

**Dr BELAMRI L.**

**Neurophysiologie clinique EHS BEN AKNOUN**

# GENERALITES

Les cellules nerveuses sont parfaitement individualisées les unes des autres. néanmoins ,une information peut être communiqué d'une cellule à l'autre par l'intermédiaire de certains points de contact : **LES SYNAPSES**

**Les phénomènes qui s'observe à ce niveau constituent la transmission synaptique.**

# Géneralites

La synapse est constituée ,en general:

- **un élément presynaptique**
- **un élément postsynaptique**
- séparée par un espace dit **fente synaptique**.

Le nom de synapse a été donne a la zone de contact entre deux neurones par **Sherrington** .

# Classification des synapses

**Classification des synapses:**

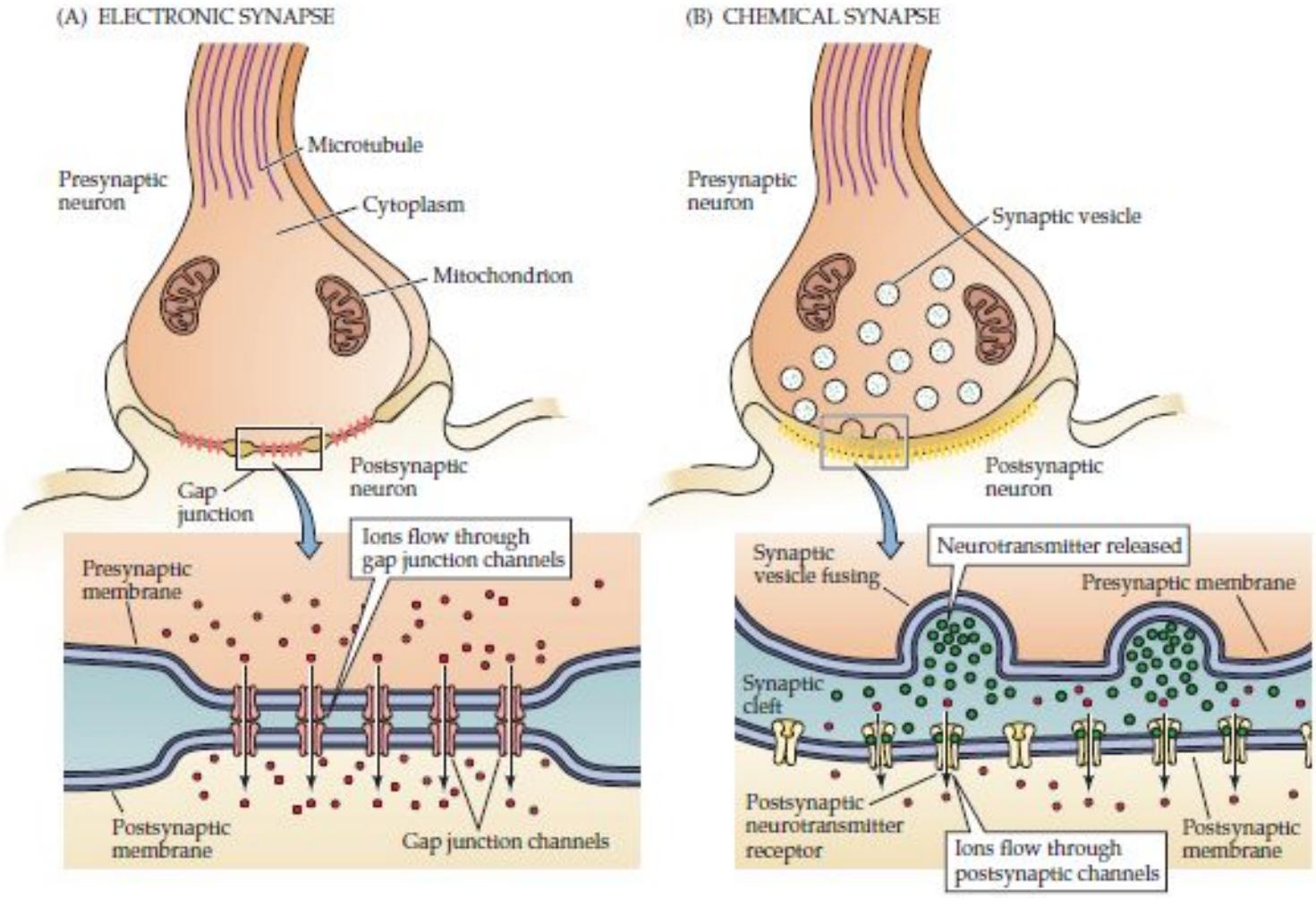
Plusieurs classifications peuvent être proposées en fonction des différences morphologiques et fonctionnelles ;

# Classification des synapses

Selon le mode de transmission synaptique mise en jeu on peut classer les synapses en deus grandes familles :

Les synapses électriques

Les synapses chimiques


(A) ELECTRONIC SYNAPSE
Presynaptic neuron
Microtubule
Cytoplasm
Mitochondrion
Gap junction
Postsynaptic neuron
Ions flow through gap junction channels
Presynaptic membrane
Postsynaptic membrane
Gap junction channels
(B) CHEMICAL SYNAPSE
Presynaptic neuron
Synaptic vesicle
Postsynaptic neuron
Synaptic vesicle fusing
Neurotransmitter released
Presynaptic membrane
Synaptic cleft
Postsynaptic neurotransmitter receptor
Ions flow through postsynaptic channels
Postsynaptic membrane

# Classification des synapses

- **les synapses électrique** : sont  présentent dans tout le système nerveux central .

le courant électrique passe directement de façon passive d'un neurone à un autre.

la membrane des deux neurones communicant sont très proches et sont relies par une différentiation intercellulaire appelée jonction communicante ou gap jonction.

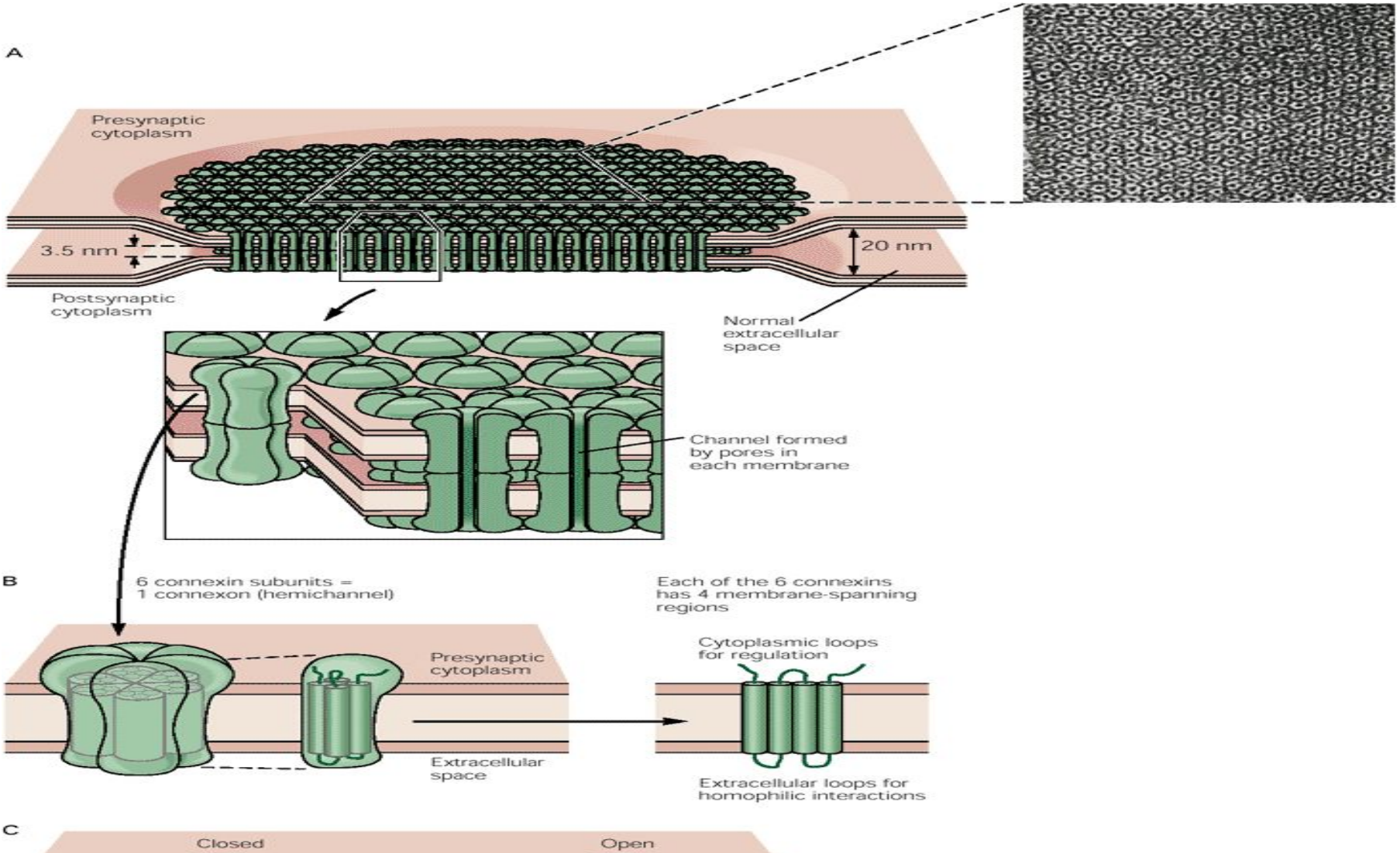
Joue un rôle dans la synchronisation de la réponse d’un groupe de neurone relie par ces gap jonction

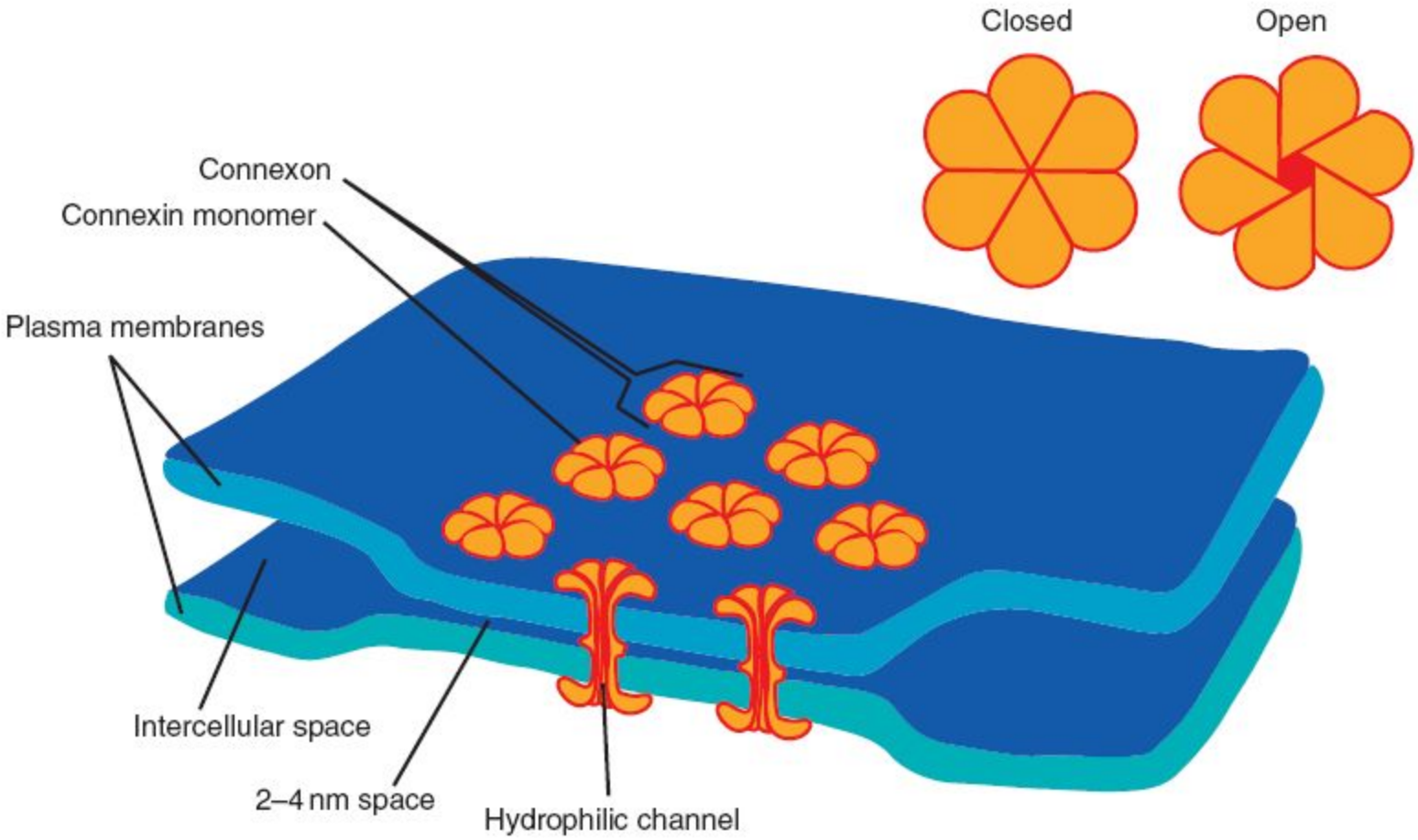
# PHYSIOLOGIE DES SYNAPSES ELECTRIQUES

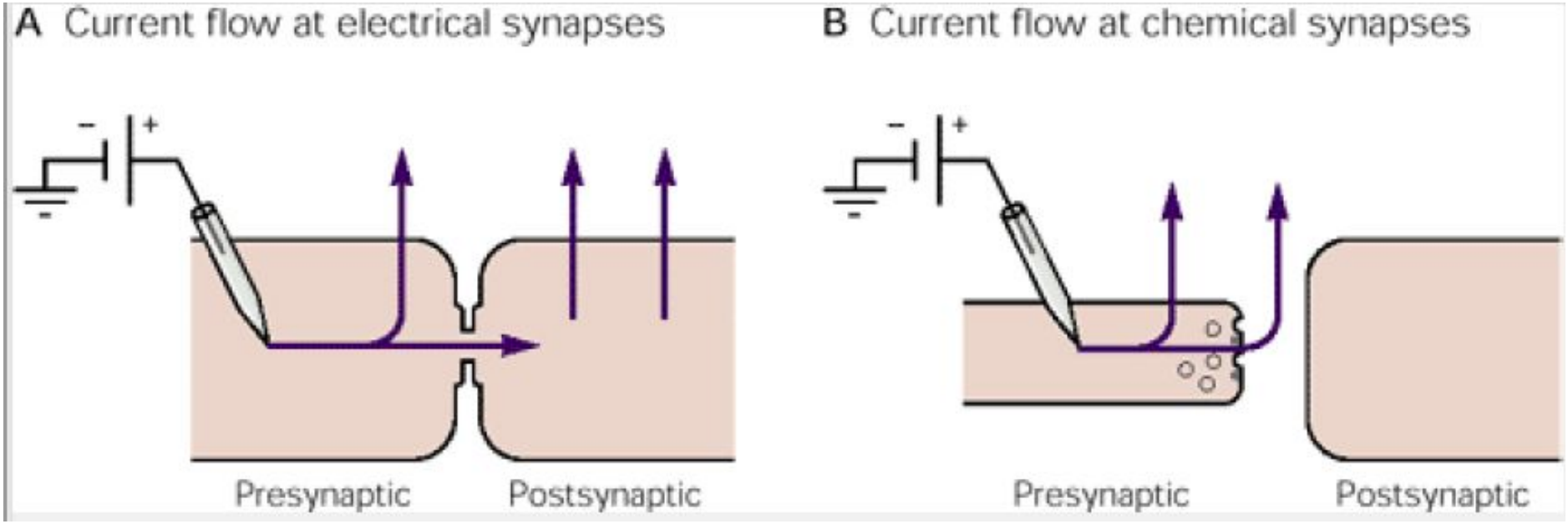
**SUR LE PLAN FONCTIONNEL :**

- les courants ioniques passent d'une cellules a l'autres en empruntant les gap junctions
- les 2 cellules d'une synapse électrique sont couplées de façon electrotonique
- les modifications du potentiel de membrane d'un neurone passent directement a l'autre avec souvent une atténuation
- ce passage se fait avec un délai synaptique très faible (pratiquement négligeable )
- la transmission est le plus souvent bidirectionnelle

# SYNAPSE ELECTRIQUE




Closed
Open
Connexon
Connexin monomer
Plasma membranes
Intercellular space
2–4 nm space
Hydrophilic channel



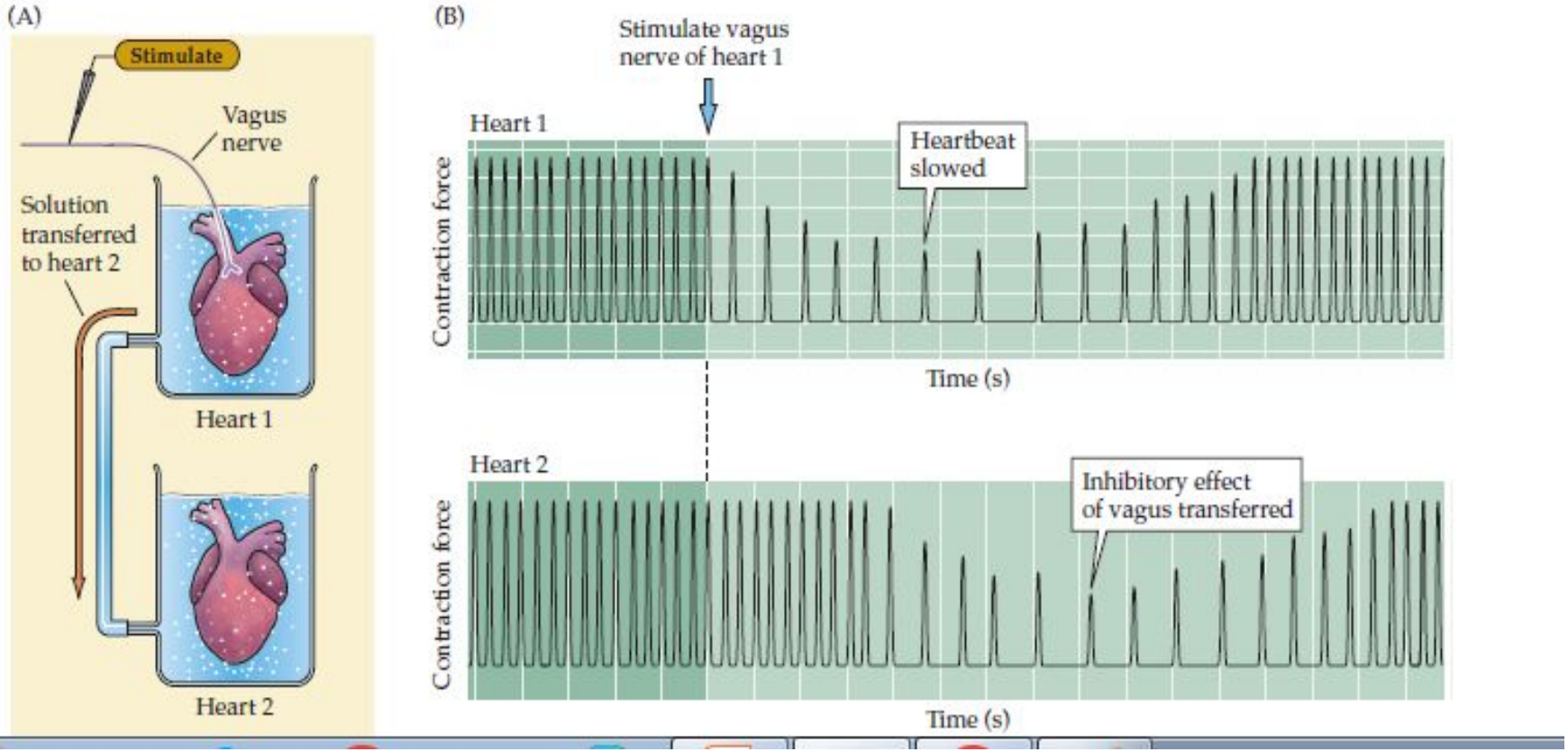

Principle of neural science E.Kandel

# Classification des synapses

- **les synapses chimiques** :caractérisée par la présence d'un intermédiaire chimique qui a été démontré par l'experience du curare depuis les années 1840(experience de Claude Bernard).

Et ce n'est que entre les années 1920-1930 que le concept de neuromediateur ne devint commun grâce aux travaux de Leowi et Dale

# Expérience de Loewi's : deux cœurs perfusés de grenouille Neuroscience 3ed –Dale et Purve



- (A)diagram du dispositif expérimental
- (B)quand le nerf vague du cœur une grenouille isolé est stimulé, la fréquence cardiaque diminue. Si le liquide de perfusion du cœur stimulé est transferé un autre  cœur isole ,sa fréquence cardiaque va diminuer par conséquent.

# critères qui définissent un neurotransmetteur

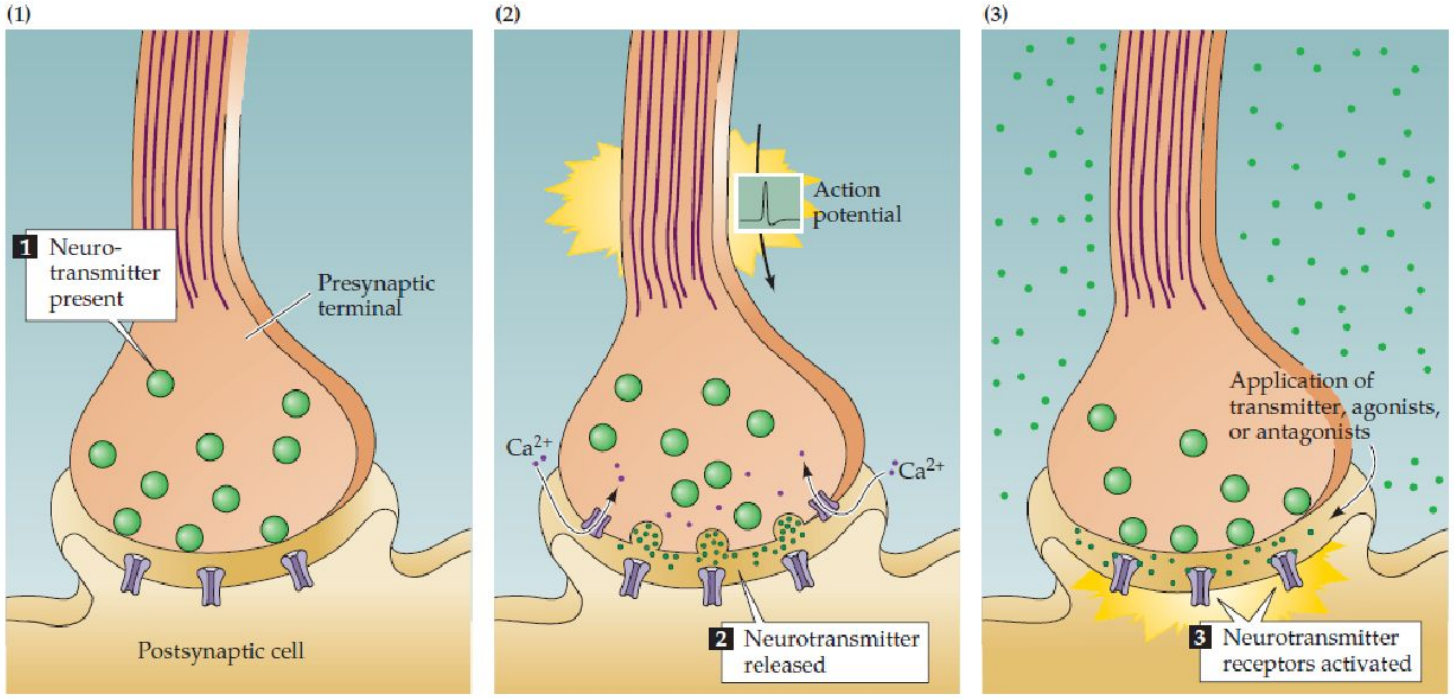
- Trois critère principaux ont été régulièrement utilisés pour établir qu'une molécule donné joue le rôle de neurotransmetteur une synapse chimique:

1- la substance doit être présente dans le neurone présynoptique. Comme la synthèse de ces substances nécessite des précurseurs et des enzymes ,il est nécessaire de démontrer la présence de ces éléments pour renforcer les présomptions en faveur du rôle d'une substance comme neurotransmetteur

2- la libération de la substance doit se faire en réponse a une dépolarisation presynaptique et doit être dépendante du calcium.

- 3- il faut qu'il ait dans la cellule post-synaptique des récepteurs spécifiques pour la substance . Ceci peut être démontrer par l'utilisation de substance exogène qui mime l'action du neurotransmetteur au niveau de l'element post synaptique ou encore des antagonistes qui peuvent la bloquer.

(1)Présence de neurotransmetteur au niveau de la terminaison synaptique,(2) arrivée de potentiel d'action ,entrée massive de $Ca^{2+}$et libération de neuro.(3) activation des récepteurs post synaptiques spécifiques



# Classification des synapses

selon de la nature des éléments pré et postsynaptique on distingue:

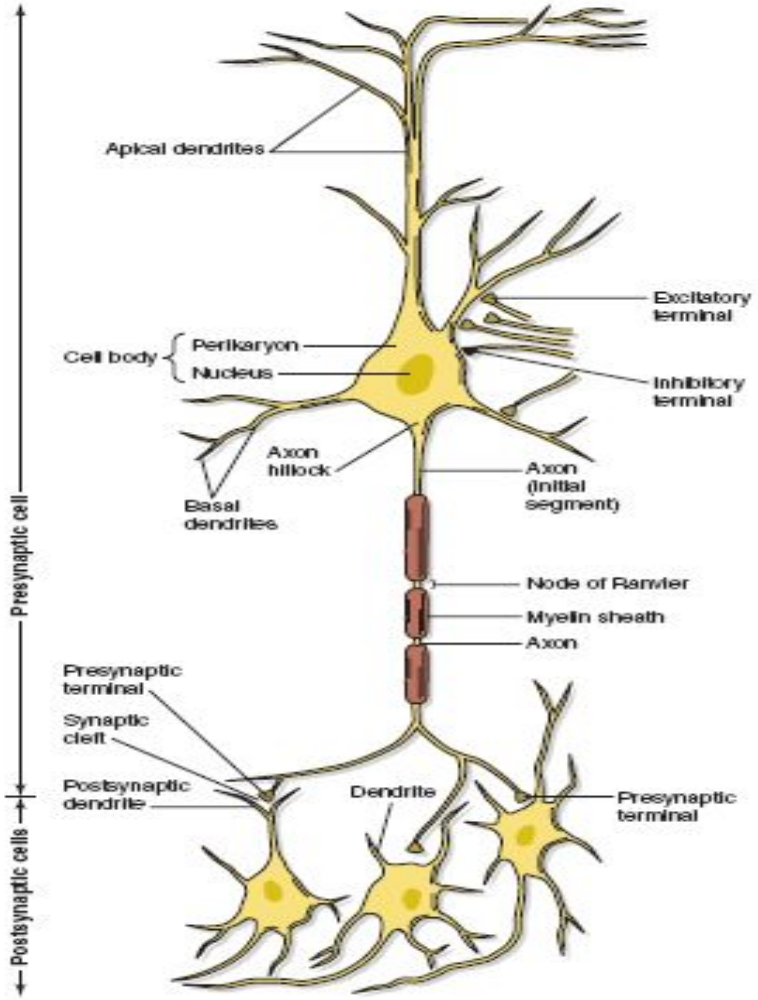
- **synapse neuro-effectrice**: l’ exemple déjà étudie de la jonction neuromusculaire ,mais existe aussi les synapses neuroglandulaires et les synapses neurones muscles lisse

# Classification des synapses

- **synapses neuroneuronales**: c'est a cette famille de synapse qu' on va s' intéresser aujourd'hui.

  les deux élément qui constituent ce type de synapses sont **des neurones** que ça soit l' élément pré ou post synaptique

# Synapse neuroneuronale



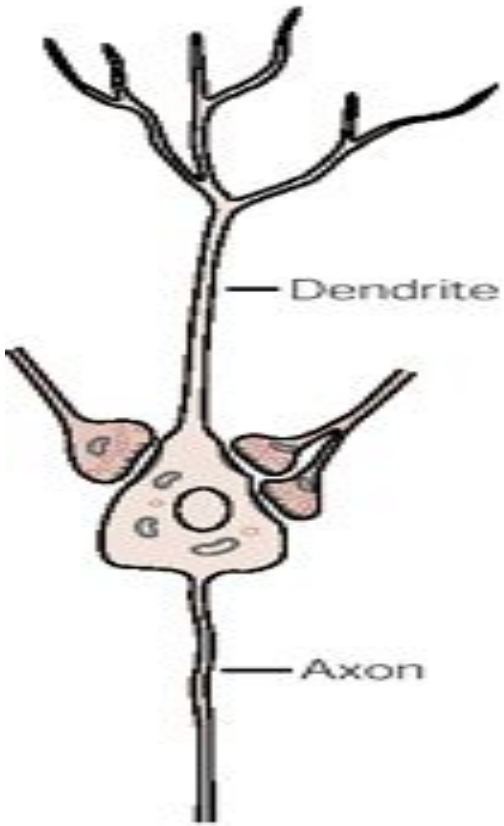
# Classification des synapses

on fonction des parties du neurones mises en contact on distingue differents types **morphologiqes**

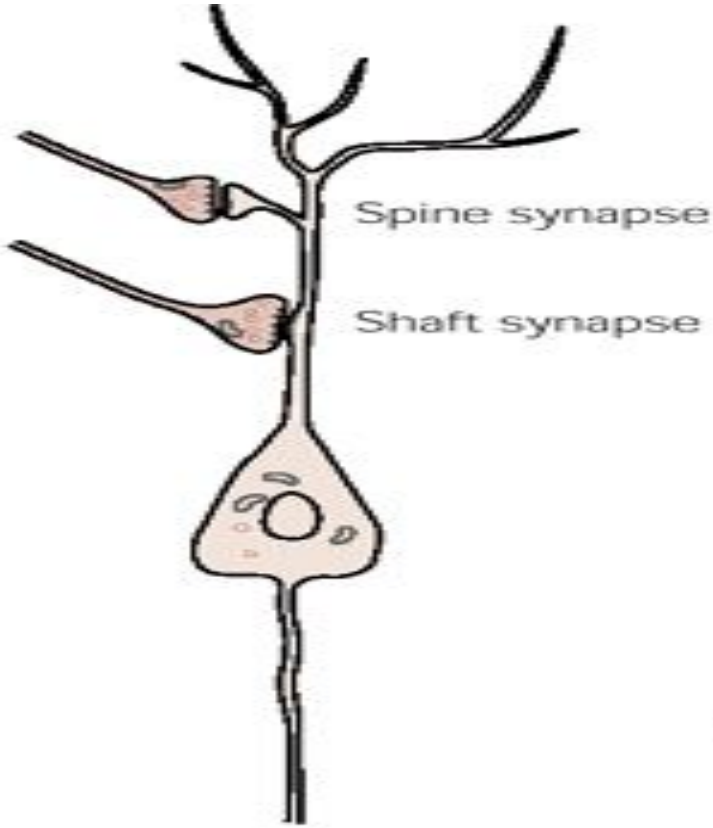
# Classification des synapses

les plus courante sont les synapses **axo-somatique** et **axo-dendritique** ,on observe également des synapses **dendro-dendritiques** et **axo-axonale**

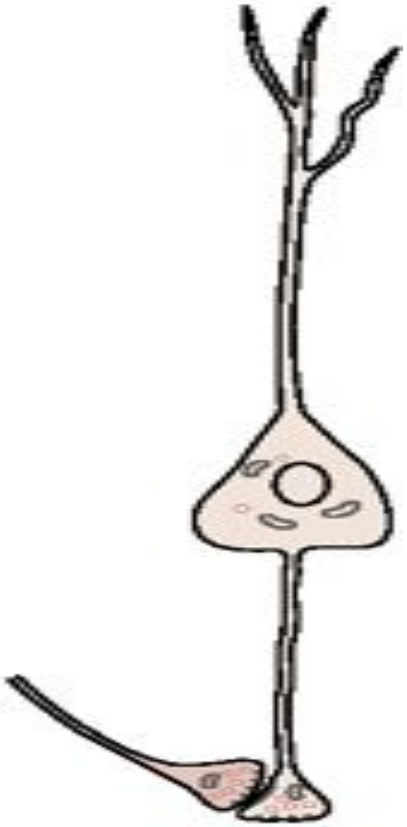
# Différents types morphologiques des synapses Principle of neural science E.Kandel




Axosomatic synapses




Axodendritic synapses



Axo-axonic synapse

# Classification des synapses

En fonction de la réponse électrophysiologiques enregistrée au niveau de l'élèment post synaptique on distingue:

# Classification des synapses

au niveau de **la synapse neuroneuronale** ,les réponses enregistres au niveau du neurone **postsynaptique** peuvent être:

# Classification des synapses

**EXCITATRICE** (potentiel post synaptique excitateur**PPSE**) qui tente d'accroitre la probabilite d'occurrence d'un potentiel d'action  postsynaptique.

**INHIBITRICE** (potentiel post synaptique inhibiteur **PPSI**) qui tentent de diminuer cette probabilite.

# Synapse neuro-neuronale

**ELEMENT PRESYNAPTIQUE**:

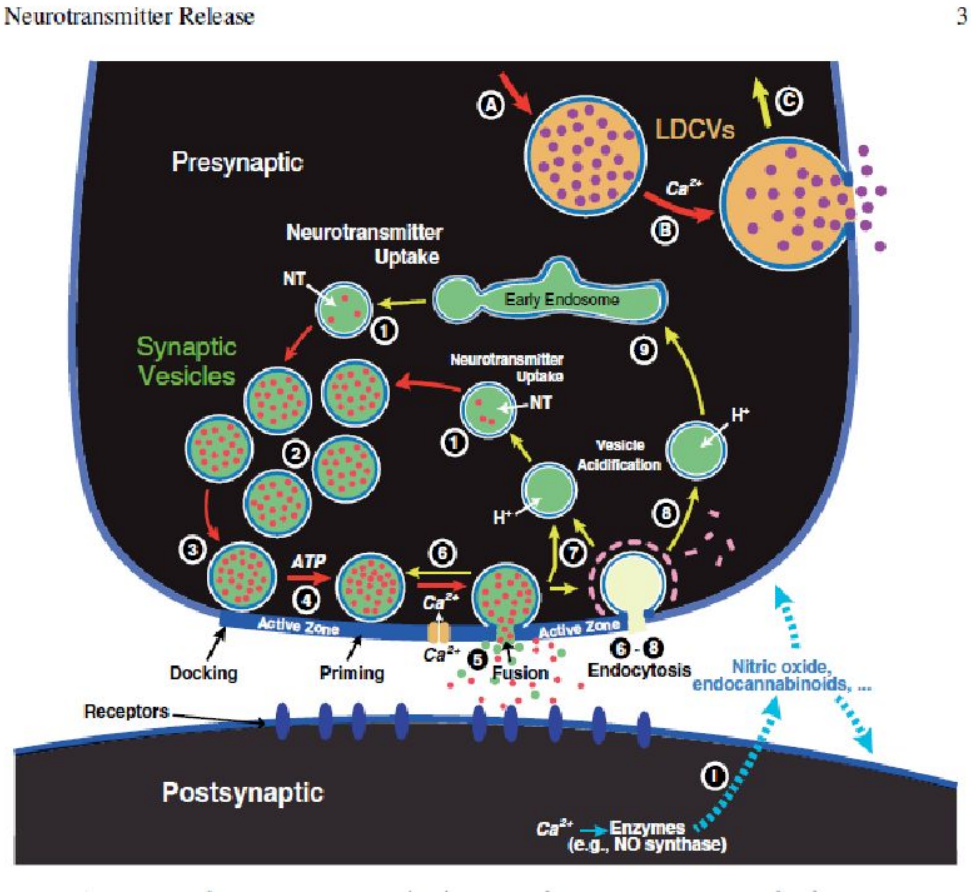
Cascade biochimique diffère en fonction du neuromediateur mis en jeu

Noté sur le schéma:

- Une cascade qui se déroule au niveau de la terminaison synaptique des neurotransmetteurs (étapes de 1-9)

- La libération des neuropeptides (étape de a-c),le stockage dans les vésicules se fait dans le soma

# PHENOMENES PRESYNAPTIQUES




Richard Scheller and Thomas Südhof
receive the 2013 Albert Lasker Basic Medical Research Award

# molécules SNAR impliques dans l'exocytose des vésicules synaptique

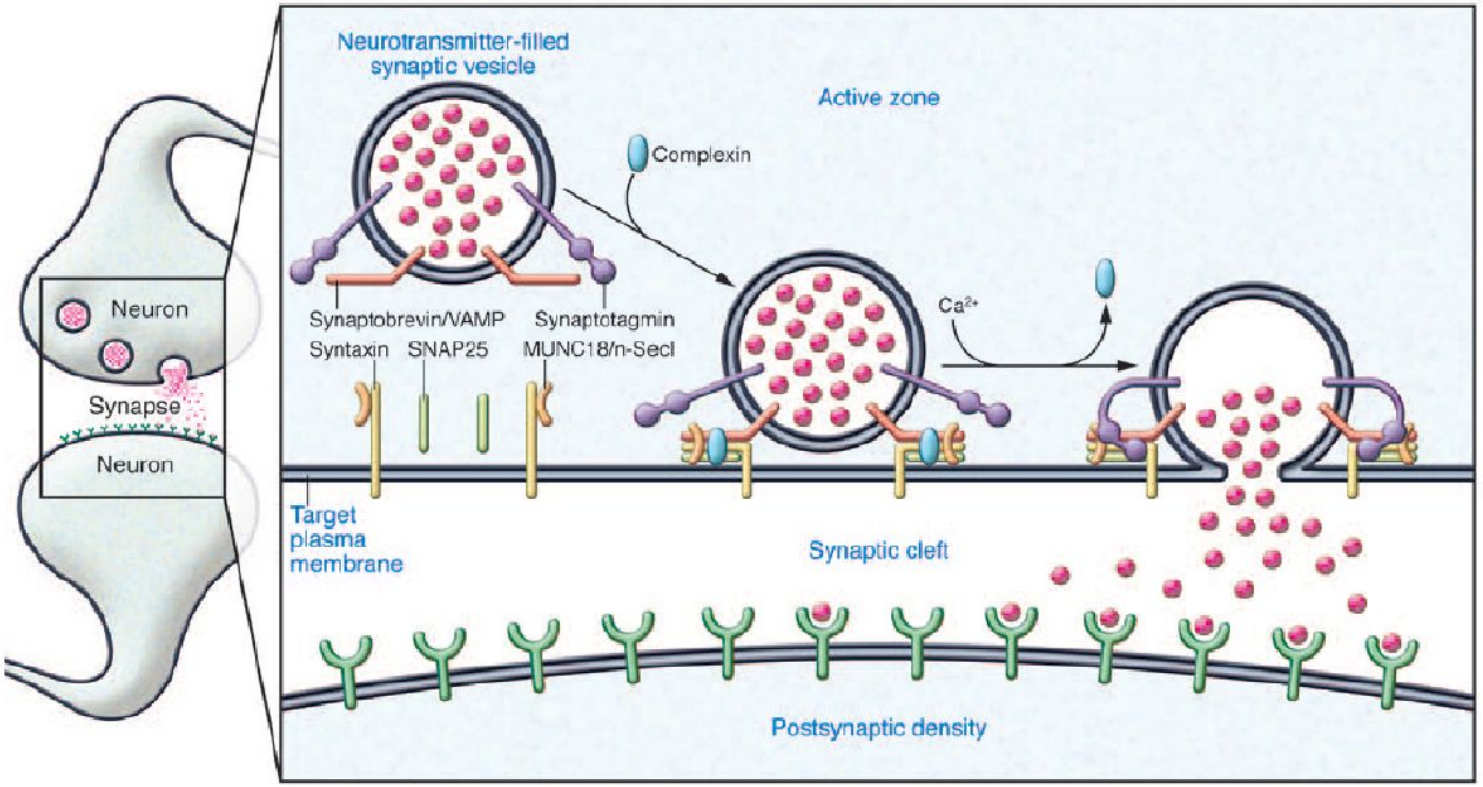



Figure 3

Richard Scheller and Thomas Südhof receive the 2013 Albert Lasker Basic Medical Research Award

# L ELEMENT PRESYNAPTIQUE

au niveau de l'element presynaptique on observe les même principes de fonctionnement déjà décrits au niveau de la jonction neuromusculaire avec quelques aspects particuliers:

# Synapses neuro-neuronales

- **Les synapses neuroneuronales** se caractérisent par l'existence d' une grande variété de médiateurs chimiques ou neurotransmetteurs libères par l' élement pre-synaptique, alors qu' au niveau de la jonction neuromusculaire ,le seul neurotransmetteur libéré est acétylcholine.

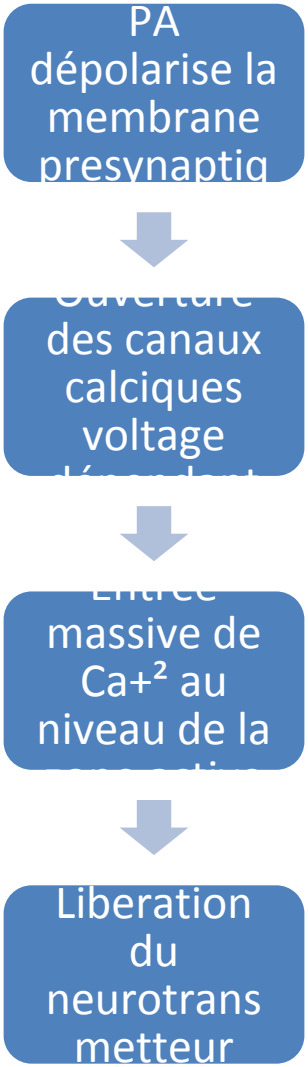
# Synapses neuro-neuronales

Par conséquent, la machinerie impliquée dans la synthèse de cet grande variétés de neuromédiateur diffère aussi, ainsi que leur lieu de synthèse ,la taille des vésicules dans les quelle il seront stockes et le transporteur vésiculaire mis enjeu.

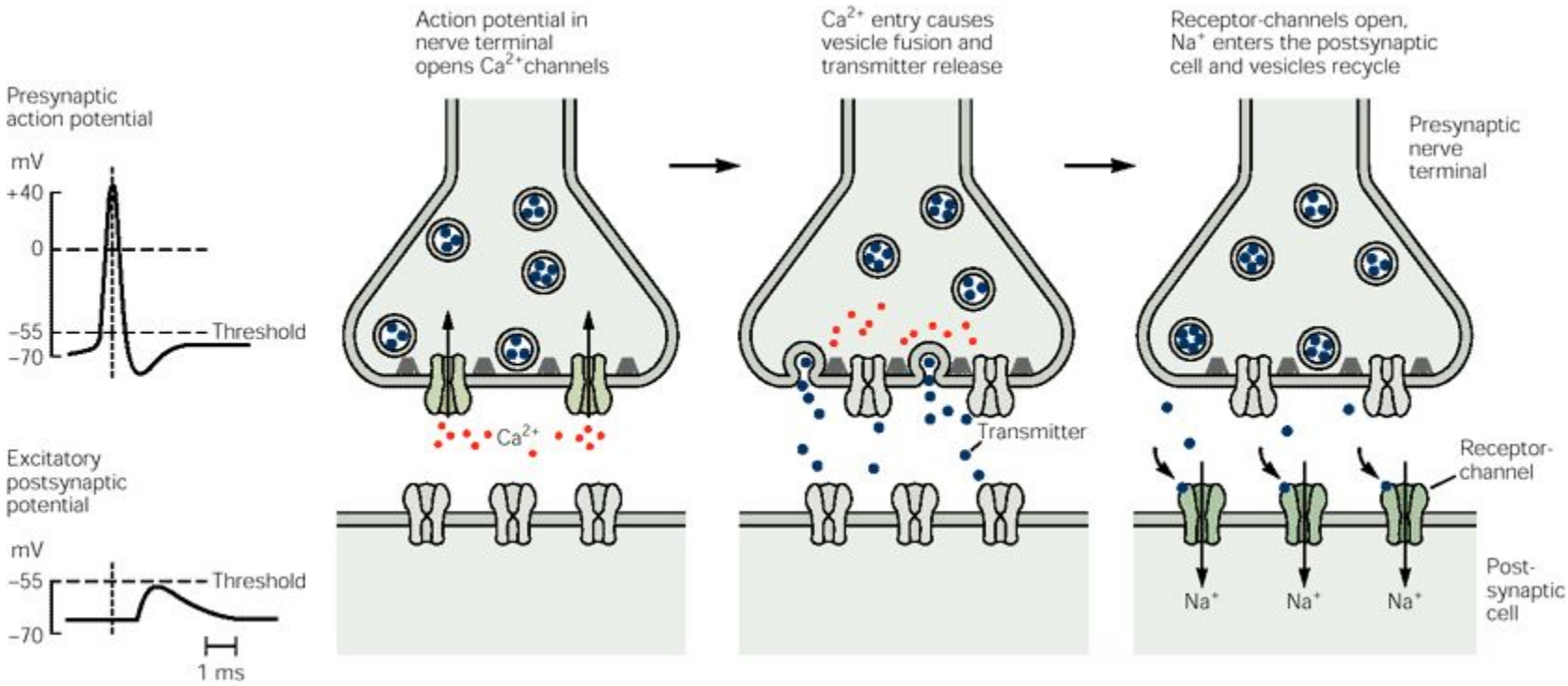
# Synapses neuro-neuronales

- il est important de rappeler le rôle principale du **calcium** dans le déplacement des vésicules contenant le neurotransmetteur vers la zone active de la membrane de l'element presynaptique et sa libération:

# Synapses neuro-neuronales



# Les etapes de la transmission synaptique dans une synapse chimique



# L’element postsynaptique

- Les réponses enregistres au niveau du neurone postsynaptique de la synapse **neuroneuronale** peuvent être excitatrice (**PPSE**) ou inhibitrice (**PPSI**) ces deux phénomènes électrophysiologiques seront détaillé plus tard.
- **Differents types de neuromediateurs** peuvent être mis en jeu au niveau du système nerveux et a chaque types correspond des récepteurs spécifiques

# Dans la fente synaptique

**Le neuromediateur est rapidement inactivé**: les neuromédiateurs dans le système nerveux ont aussi comme l'Ach au niveau de la jonction neuromusculaire la caractéristique d'être rapidement éliminé ,cet élimination peut être en rapport avec:

# Dans la fente synaptique

-Présence d enzyme au niveau de l'element post synaptique comme l'acetylcholinesterase pour Ach.

-Des systèmes de dégradation constitue d enzymes intracellulaire(comme pour la dégradation des catécholamines).

# Dans la fente synaptique

-De système de **recapture(intraneurale ou intragliale)** au niveau de la membrane presynaptique qui sont des systèmes de co-transport avec les ions Na+ et Cl-,ces transporteurs spécifiques peuvent être le siège  d'action de substances pharmacologique (exp de l'action des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine utilisées comme antidepresseur

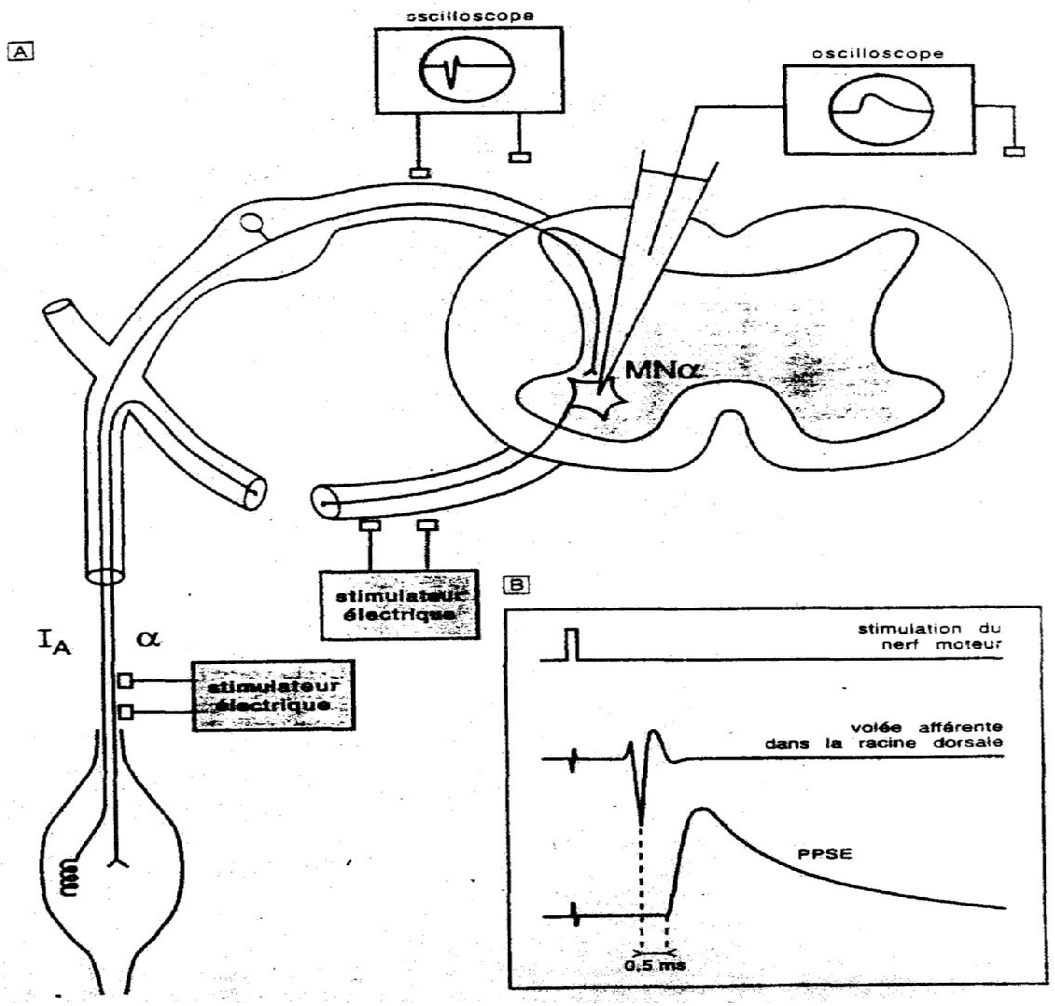
-D'autre formes d'elimination existent comme la diffusion et l'hydrolyse.

# Phénomènes électrophysiologiques

**a**-Potentiel postsynaptique excitateur PPSE:

Mise en évidence: Les PPSE ont été étudié par ECCLES en 1955 au niveau des motoneurones de la corne antérieur de la moelle épinière du chat.

# Synapses neuro-neuronales



# Phénomènes électrophysiologique

**Potentiel postsynaptique excitateur**

- Une paire de microélectrodes d'enregistrement  est implantée dans le motoneurone du muscle quadriceps et une autre paire de microélectrode d'enregistrement est placée dans le segment proximal de la racine dorsale du même muscle (quadriceps).

# Phénomènes électrophysiologique

- Des microélectrodes de stimulation (Délivrant des chocs rectangulaires d'intensités croissante) placées sur le nerf quadriceps afin de stimuler les fibres la .

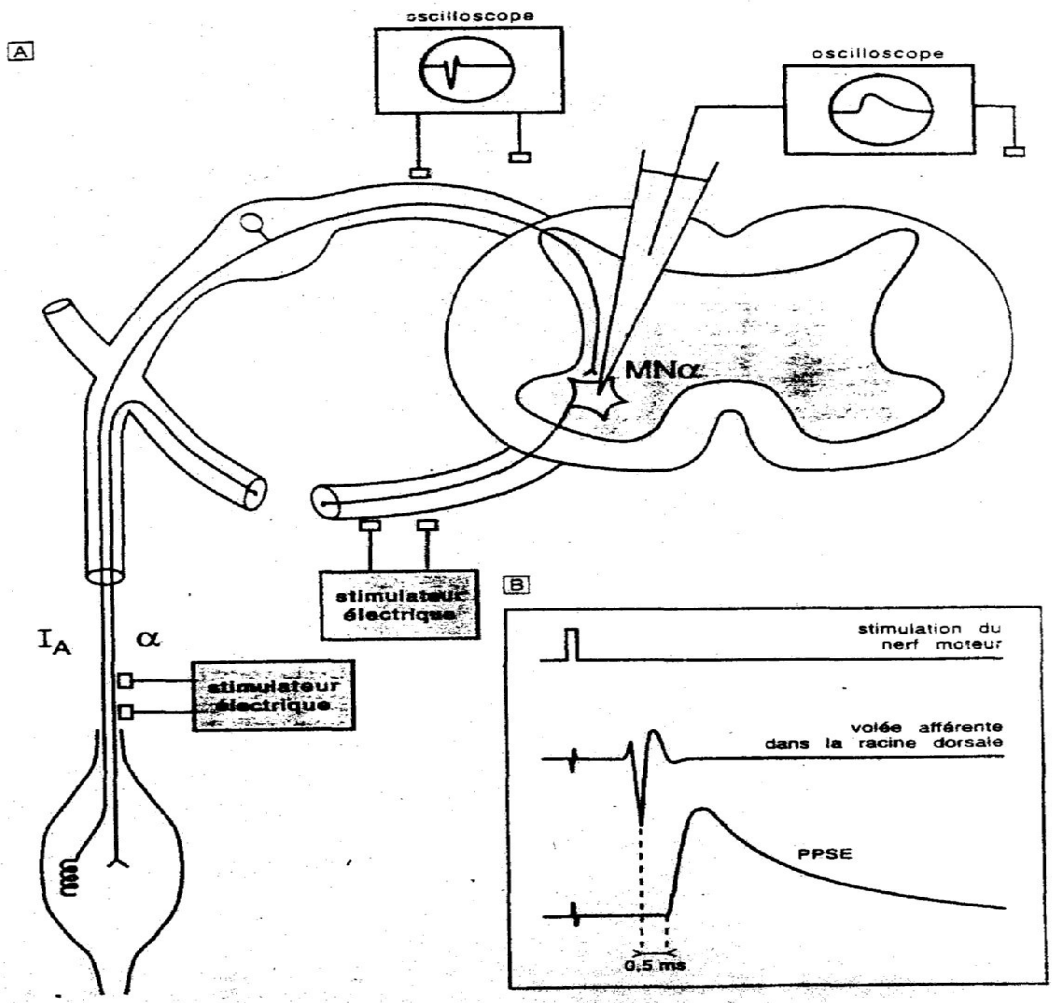
# Phénomènes électrophysiologique

- **<u>Résultats :</u>**

Une stimulation de faible intensité provoque :

Une volée afférente dans la racine dorsale (enregistré par la paire d'électrode placée sur racine dorsale).

# Synapses neuro-neuronales



# Phénomènes électrophysiologique

Suivie après un délai de 0,5 ms ; d'une **dépolarisation** qui dure 15 msec environ (enregistré niveau de la membrane du motoneurone α par la microélectrode inséré dans ce dernier), cette dépolarisation croît rapidement pour atteindre un sommet après 1 à 2 msec, puis elle décroît exponentiellement. Cette dépolarisation est appelé : ***potentiel postsynaptique excitateur*** **(P.P.S.E.).**

# Phénomènes électrophysiologique

Lorsque l'intensité de stimulation croit la volée afférente croît **; un potentiel d'action** est enregistré au niveau du **segmet initial de l'axone**

# Phénomènes electrophysioloques

– **Caractéristiques :**

Dans l'expérience précédente, la stimulation du nerf du muscle quadriceps avec des intensités croissantes et l'enregistrement simultané au niveau du motoneurone correspondant permet de dégager un certain nombre de caractéristiques des PPSE :

# Phénomènes electrophysioloques

-_Les PPSE sont ***des potentiels  locaux*** et ne se propagent qu'électrotoniquemen;

-Présente un temps de latence de 0,5 ms

- Les PPSE sont ***des potentiels graduables*** : leur amplitude croit en fonction de l'intensité de stimulation, et lorsqu'elle dépasse  ***un niveau critique*** (appelé seuil), elle donne naissance à un potentiel d'action. **Donc ils n'obeissent pas à laloi du tout ou rien**

# Phénomènes electrophysioloques

- Les PPSE sont ***<u>des potentiels plus durables</u>*** que les potentiels d'action : ils s'établissent rapidement ensuite ils disparaissent progressivement d'une façon exponentiel
- **Ils ne presentent pas de periode refractaire**,puisque les PPSE peuvent se sommer (sommation spatiale et sommation temporelle)

## Phénomènes electrophysioloques

– Mécanismes ioniques du PPSE :

on a constate **l'augmentation simultanée de la perméabilité aux ions Na+ et K+ ,**

# Phénomènes électrophysiologiques

L'ouverture des canaux chimio dépendant qui suit la fixation du neuromédiateur sur sont récepteur post synaptique provoque **des mouvements d'ions selon les gradients électrochimiques** des milieux . Ces molécules, étant chargés électriquement, modifient localement la ddp transmembranaire en produisant une **dépolarisation**. Celle-ci provoque la formation de **lignes de courant électrique** qui envahissent le volume conducteur formé par le neurone

# Phénomènes electrophysioloques

ce phénomène est très différents de celui observes  lors du PA ou la perméabilité membranaire a ces ions est séquentiel ,d'autre part ,ces canaux ne sont pas voltage dépendant et ne sont pas bloques par la tetradotoxine ;de plus ces canaux sont beaucoup plus larges que ceux impliques dans la genèse du PA

# Phénomènes électrophysiologiques

**Ces lignes de courant électrique** qui traversent le segment initial de l'axone provoquent une dépolarisation locale ,que si elle est d'amplitude suffisante ,active les canaux sodium et potassium voltage dépendant responsable du potentiel d'action.

# Phénomènes electrophysioloques

**Les potentiels postsynaptiques inhibiteurs** :

- Mise en évidence :

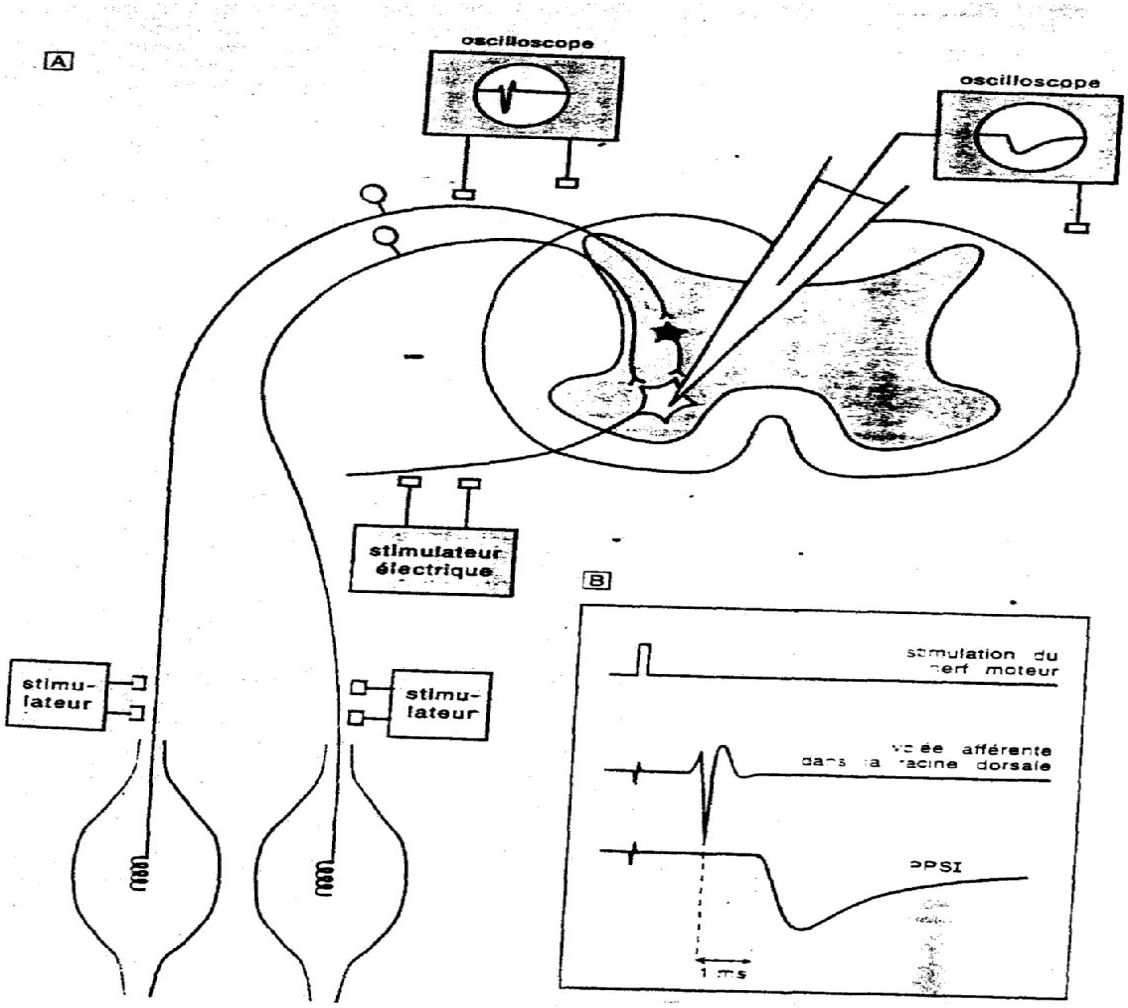
Dans la même préparation , un circuit inhibiteur simple : les fibres Ia excitent de façon monosynaptique les motoneurones d'un muscle fléchisseur (agoniste) par exemple et inhibent, par l'intermédiaire d'un interneurone, les motoneurones du muscle extenseur (antagoniste).

# Phénomènes électrophysioloques

Une microélectrode d'enregistrement est implantée dans le motoneurone du muscle ***antagoniste*** et une paire d'électrode d'enregistrement est placée dans le segment proximal de la racine dorsale.

Des électrodes de stimulation (Délivrant des chocs rectangulaires d'intensités croissantes) sont placées sur le nerf du muscle ***agoniste*** afin de stimuler les fibres Ia.

# Phénomènes électrophysioloques



# Phenomenes electrophysioloques

- <u>Résultat</u>

Au niveau du motoneurone du muscle antagoniste on enregistre une **HYPERPOLARISATION:**

Elle survient apres un delai plus lent environs 1ms(presence d'interneurone)

Cette hyperpolarisation est appelée : ***potentiel postsynaptique inhibiteur*** **(P.P.S.I.).**

# Phenomenes electrophysioloques

– **caractéristiques du PPSI** :

Le PPSI présente les mêmes caractéristiques déjà décrites pour le PPSE **:potentiel local** qui ne se propage qu' electrotoniquement ,c'est un **potentiel sommable** et **graduable** et qui **n'obeit pas a la loi du tout ou rien** et n'a **pas de période réfractaire**.

# Phenomenes electrophysioloques

Ce pendant le PPSI  présente un temps de latence plus grand et la durée de la phase descendante est plus brève par rapport a celle du PPSE.

# Phénomènes electrophysiologiques

- **Mécanismes ioniques :**

De la même façon que pour le PPSE, l'utilisation de la technique du potentiel imposé (voltage clamp) montre:

**Fixation de neurotransmetteur sur récepteur→→ouverture des canaux ioniques→→entrée d'ions Cl-→→potentiel de membrane tend vers potentiel d'equilibre du Cl-→→hyperpolarisation=PPSI**

# Phénomenes électrophysiologiques

**Les synapses inhibitrices agissent en court-circuitant les lignes de courant électrique**:

L'ouverture des canaux ioniques entraine une

modification de la ddp transmembranaire allant ,en ce cas, dans le sens d'une hyperpolarisation , d'autre part, l'ouverture de canaux ionique faisant entrer du Cl- tend à rendre le potentiel membranaire plus négatif ce qui diminue l'efficacité d 'une dépolarisation au niveau du segment initial de l'axone

# Synapses neuro-neuronales

# **INTEGRATION SYNAPTIQUE**

# Intégration synaptique

Les effets postsynapiques de la plupart des synapses du SNC sont loin d'étre aussi puissant que ceux de la JNM .en réalité, les PPSE dus à l'activation d'une synapse excitatrice peuvent n'atteindre qu'une fraction de millivolt reste en dessous du seuil d'émission d'un PA.

# Intégration synaptique

DE TELLES SYNAPSES PEUVENT-ELLES TRANSMETTRE LEURS INFORMATIONS SI LEURS PPSE SONT INFRALIMINAIRES?

# Intégration synaptique

La réponse est que LA PLUPART DES NEURONES SONT INNERVES PAR DES MILLIERS DE SYNAPSES

ET LES PPSE PRODUITS PAR CHACUNE D'ELLES PEUVENT **SE SOMMER** dans L'ESPACE et dans LE TEMPS

# Intégration synaptique

La sommation des PPSE et PPSI par la cellule nerveuse postsynaptique lui permet d'integrer tous les messages électriques transmis par les synapses excitatrices et inhibitrice qui agissent sur elle à un moment donné.que la somme de ces activités synaptiques arrive à produire un potentiel d'action dépend de l' équilibre entre excitation et inhibition .

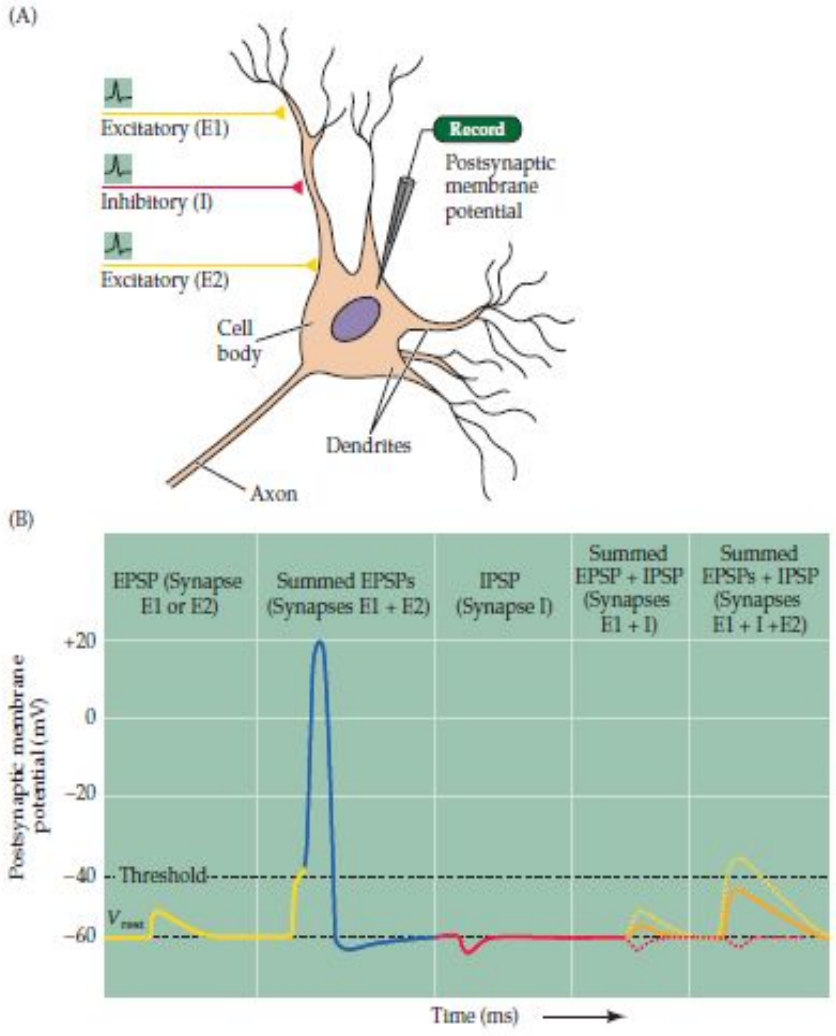
# Intégration synaptique

si la somme des PPSE et PPSI donne une dépolarisation  d'amplitude suffisante pour faire franchir le seuil, la cellule postsynaptique emmétra un potentiel d'action.si au contraire ,c'est l'inhibition qui l'emporte ,elle demeurera silencieuse .

# Intégration synaptique

- **sommation temporelle:** représente l'addition des PPSE généré au niveau de la même synapse a un intervalle de temps entre 5-15 ms

# Intégration synaptique sommation spatiale




(A):Une microélectrode enregistre le potentiel post-synaptique produit par l'activation de deux synapses excitatrices (E1et E2) et une synapse inhibitrice (I).

(B ): les réponses électriques enregistrées suite a l'activation synaptique; la stimulation d'une synapse excitatrice (E1ou E2) induit un PPSE infra liminaire, cependant l'activation simultané des deux synapses excitatrices donne naissance a un PPSE supraliminaire qui induit un potentiel d'action postsynaptique(en bleu).

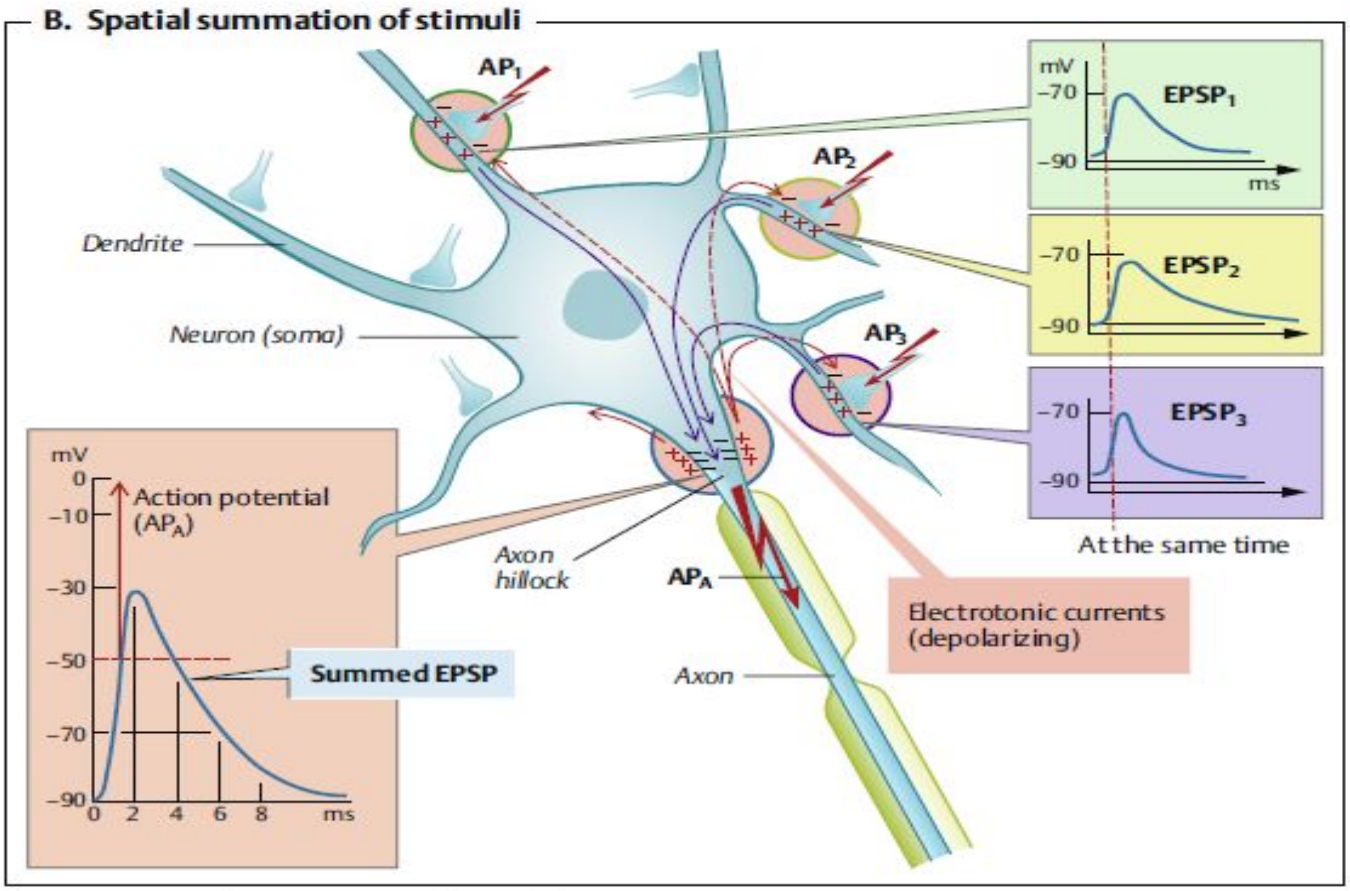
L'activation de la synapse inhibitrice(I) seul donne naissance a un PPSI ( en rouge).

la sommation du PPSI avec un PPSE réduit l'amplitude du PPSE (en

# Integration synaptique

- **sommation spatiale :** C’ est l’addition des PPSE généré simultanément au niveau de plusieurs synapses du même neurone; c’est une sommation linéaire et géométrique.

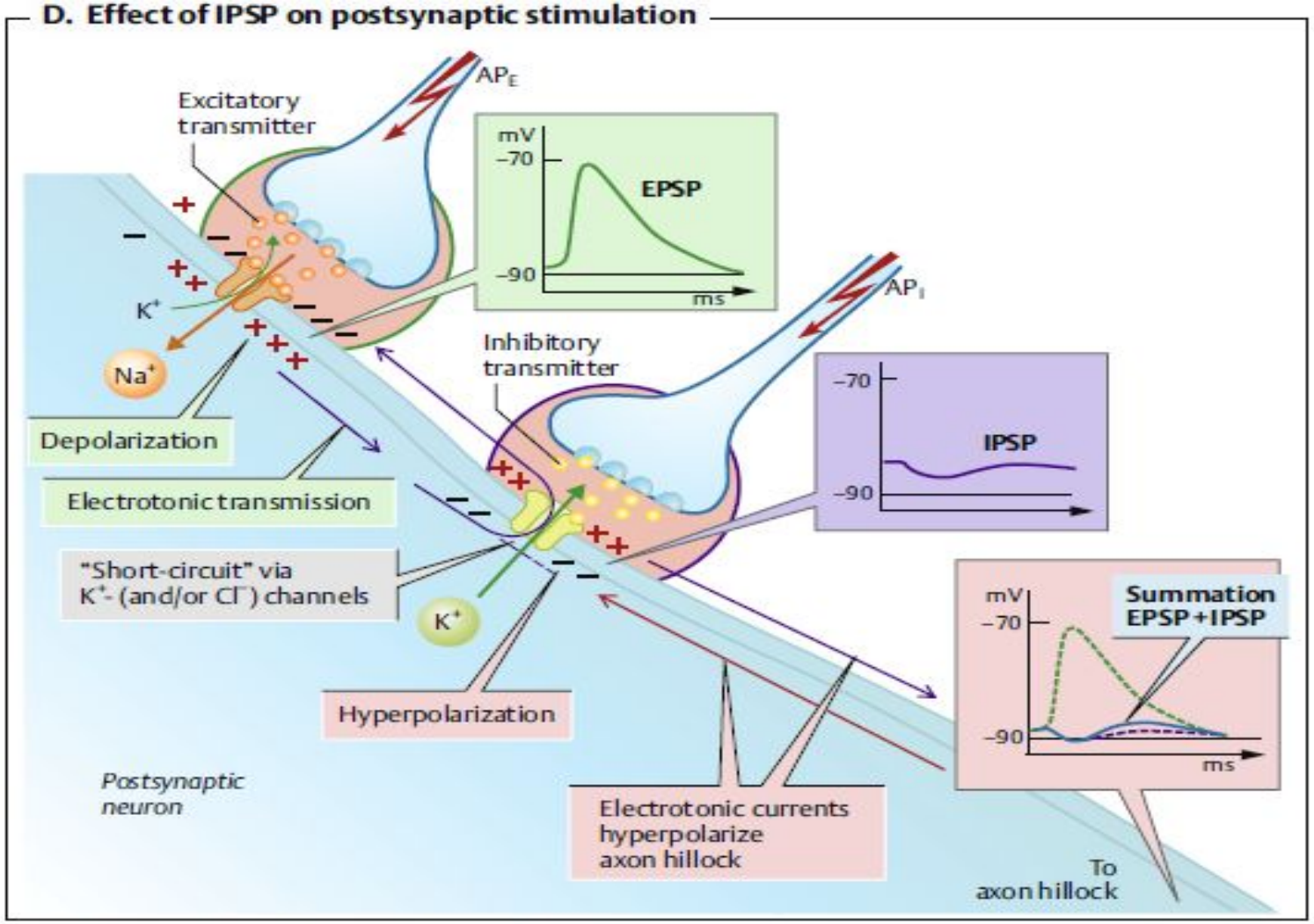
# Integration synaptique sommation spatiale



# Intégration synaptique

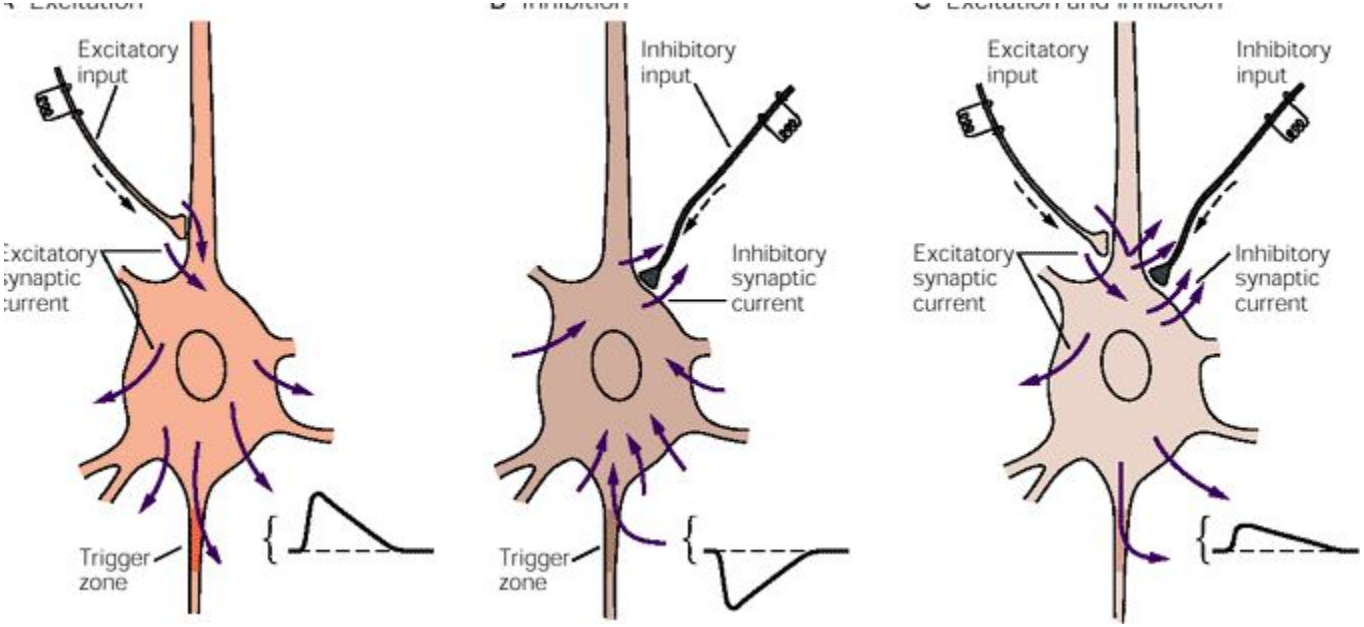
L'action du PPSI d'éloigner le potentiel de membrane de son potentiel de repos et par conséquent  réduire la probabilité d'apparition du PA

# Integration synaptique
## Effet des PPSI



# Intégration synaptique

## les courants excitateurs et inhibiteurs ont des effets compétitifs au niveau du neurone



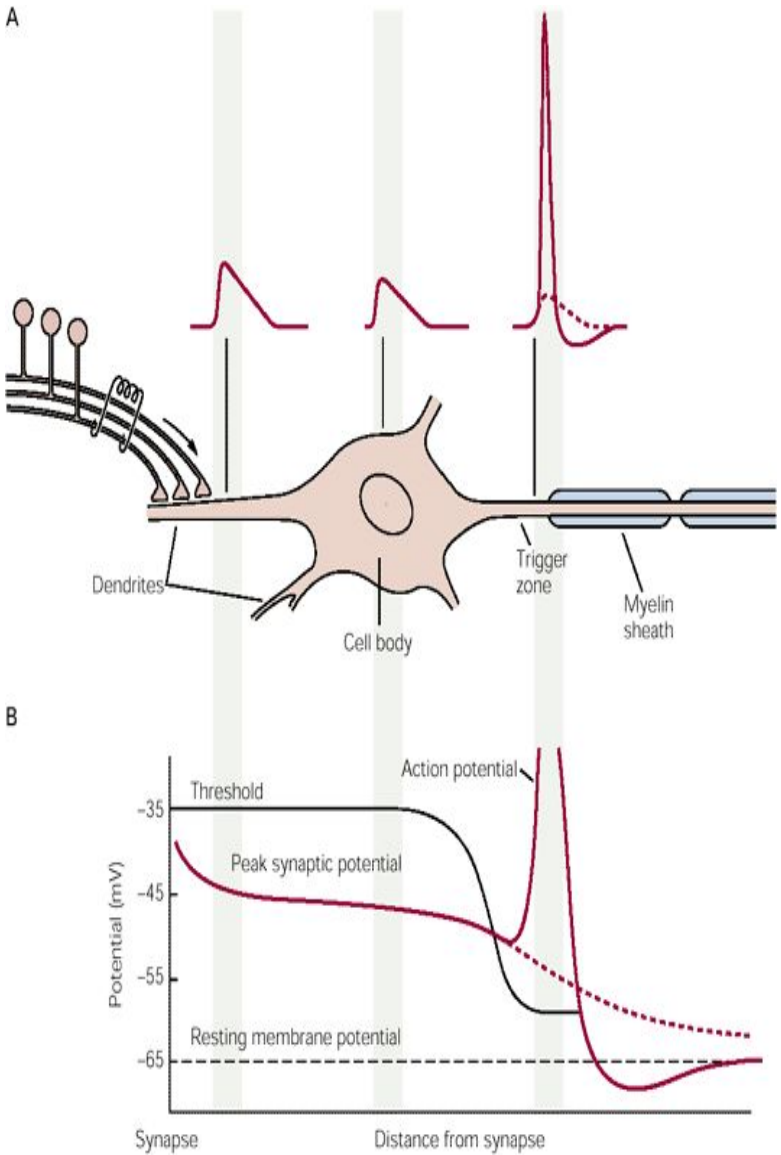
# APPARITION DU POTENTIEL D ACTION

# Phénomenes électrophysiologiques

**Le seuil de déclanchement du PA est plus bas au niveau du segment initial de l'axone**, en raison d'une forte densité de canaux sensibles à la pression. c'est à cet endroit que les lignes de courant générées par un PPSE apparu dans une dendrite pourront activer les canaux ioniques responsable du potentiel de membrane .Le segment initial de l'axone constitue  donc le point d'initiation du PA qui ensuite se propage de façon régénérative le long de l'axone

Phénomènes electrophysiologiques

# naissance du PA au niveau du segment initial de l'axone



# Les neurotransmetteurs

- Une fois libérés par l'éléments pré-synaptique, les neurotransmetteurs se fixe sur des sites spécifique  d'une protéine canal au niveau de l'element post-synaptique .
- Cette fixation provoque une modification de la conformation de la protéine canal qui devient alors perméable à certains ions c'est le cas du récepteur ionotropique

# Les neurotransmetteurs

- Dans un second cas, le site de fixation du neurotransmetteur est localisé sur une protéine différente de la protéine canal.
- la modification de la conformation de la protéine réceptrice provoque l'activation d'une proteine G qui induit, dans une seconde étape, une succession d'événements métaboliques. On parle de récepteur metabotropique

# Les neurotransmetteurs

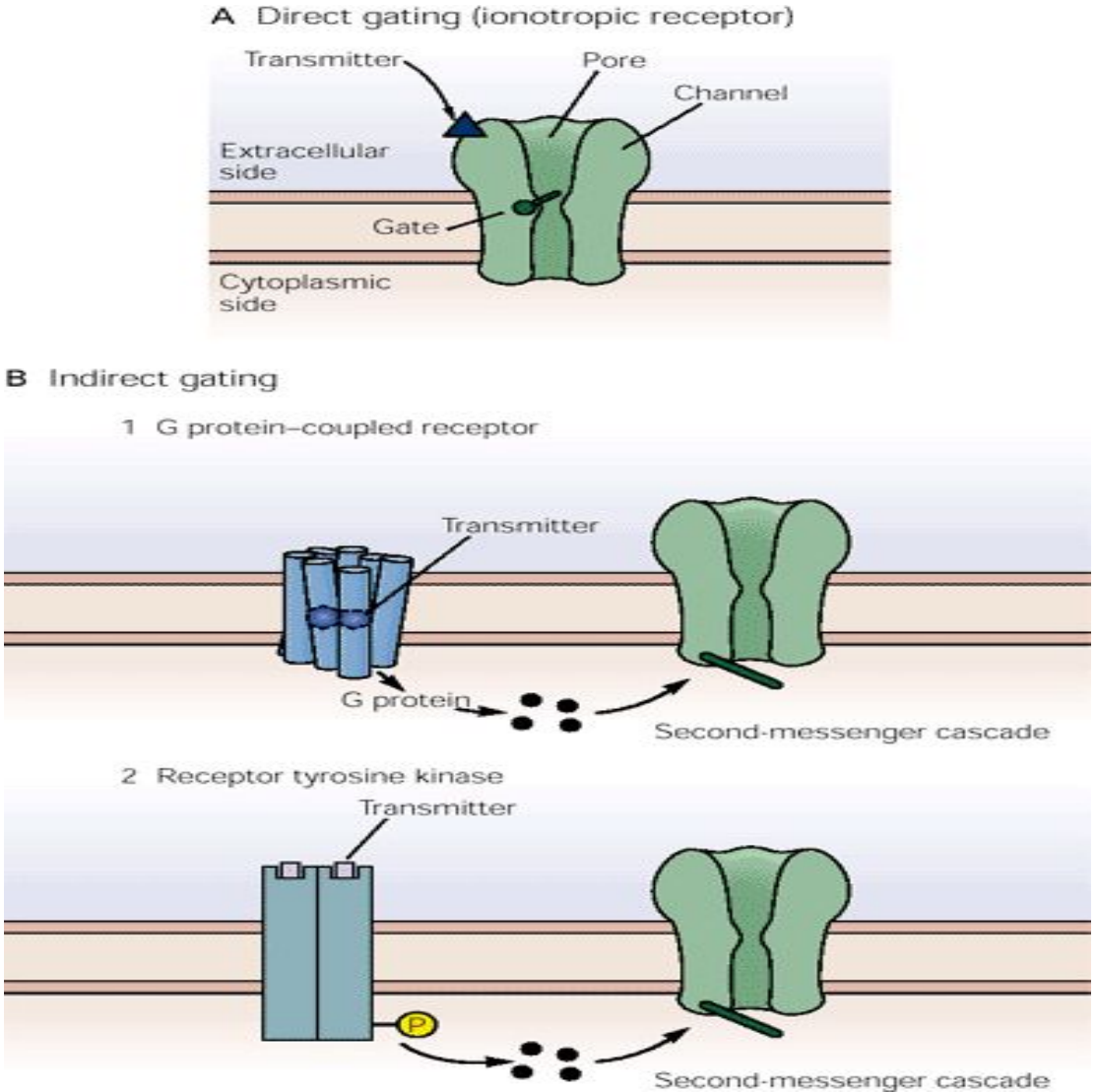
## DIFFERENTS TYPES DE RECEPTEURS DE LA MEMBRANE POST SYNAPTIQUE

# Les deux familles de recepteurs postsynaptique

**RECEPTEURS IONOTROPIQUES**=canaux ioniques actives par un ligant

**RECEPTEURS METABOTROPIQUES**=recepteurs couplés à une proteine G

# Les deux familles de récepeurs postsynaptique



# Les deux familles de récepeurs postsynaptique

**RECEPTEURS IONOTROPIQUES**:

Directement lie aux canaux ioniques

Multimeres de 4 ou 5 sous-unites proteiques

Presentent des effets postsynaptiques brefs

Il peut s'agir de PPSE ou PPSI

# Les deux familles de récepeurs postsynaptique

**RECEPTEURS METABOTROPIQUES**:

Le déplacement des ions à travers un canal ionique ne peut se faire qu'au terme d'une ou plusieurs étapes métaboliques;

L'activation de ces canaux se fait par l'intermediaire d'une protéine G

La proteine G agit soit directement sur le canal ionique soit en activant d'autres proteines;

L'activation des récepteurs métabotropiques produit des réponses plus  lentes.

# Les principaux neurotransmetteurs

| neuromediateur | précurseur | Principaux types de recepteurs | Mécanisme d'action postsynaptique |
|---|---|---|---|
| Acétylcholine (Ach) | Acétyl coenzyme A+CHOLINE | Nicotinique(N1-N2)<br>Mucarinique(M1,M2,M3, M4,M5) | Ionotropque,canal ctionique<br>metabotropique |
| Acide aminé excitateur: Glutamate | Glutamine | NMDA,AMPA,KA | Ionotropique canal cationique. |
| Acide aminé inhibiteur:Acide Gamma Amino Butyrique:GABA | Acide glutamique | GABAa,GABAc,<br><br>GABAb | Ionotropique canal chlore.<br>métabotropique |
| Monoamines:<br>Noradrenaline(NA) | dopamine | α 1,α2<br>β1, β2,β3 | Métabotropiques<br>Métabotropiques |
| Sérotonine:5HT<br>5hydroxytripamine | Triptophane | 5-HT3<br>5-HT1,5-HT2,<br>5-HT4,<br>5-HT5,5-HT6,5-HT7 | Ionotropique<br>métabotropique |

# Neurotransmetteur excitateur

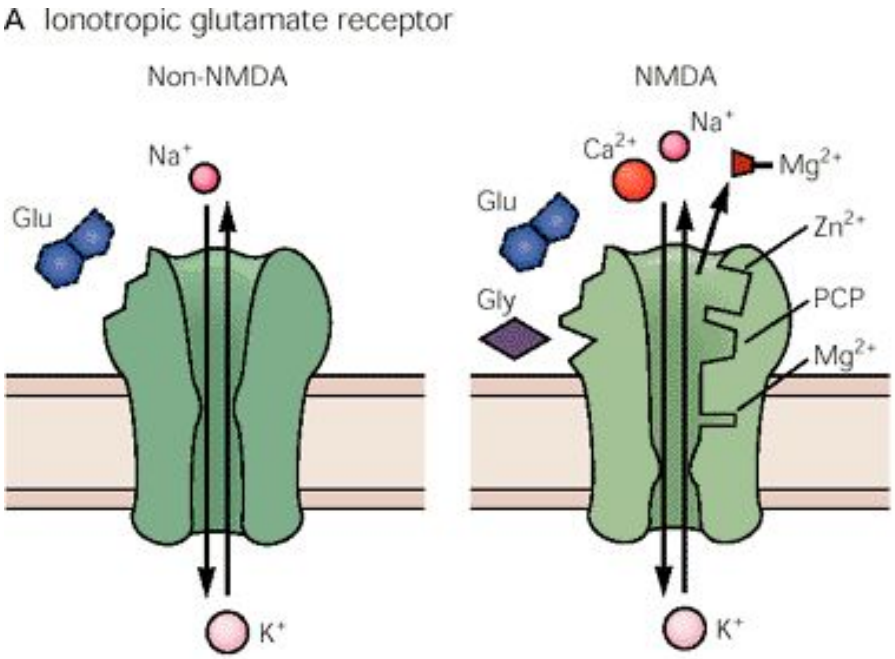
**LE GLUTAMATE** EST LE MEDIATEUR HABITUEL DES **SYNAPSES EXCITATRICES** DU SNC:

C'est un acide amine non essentiel qui ne franchit pas la barriere hematoencephalique et qui doit être synthétiser dans le neurone à partir de la glutamine

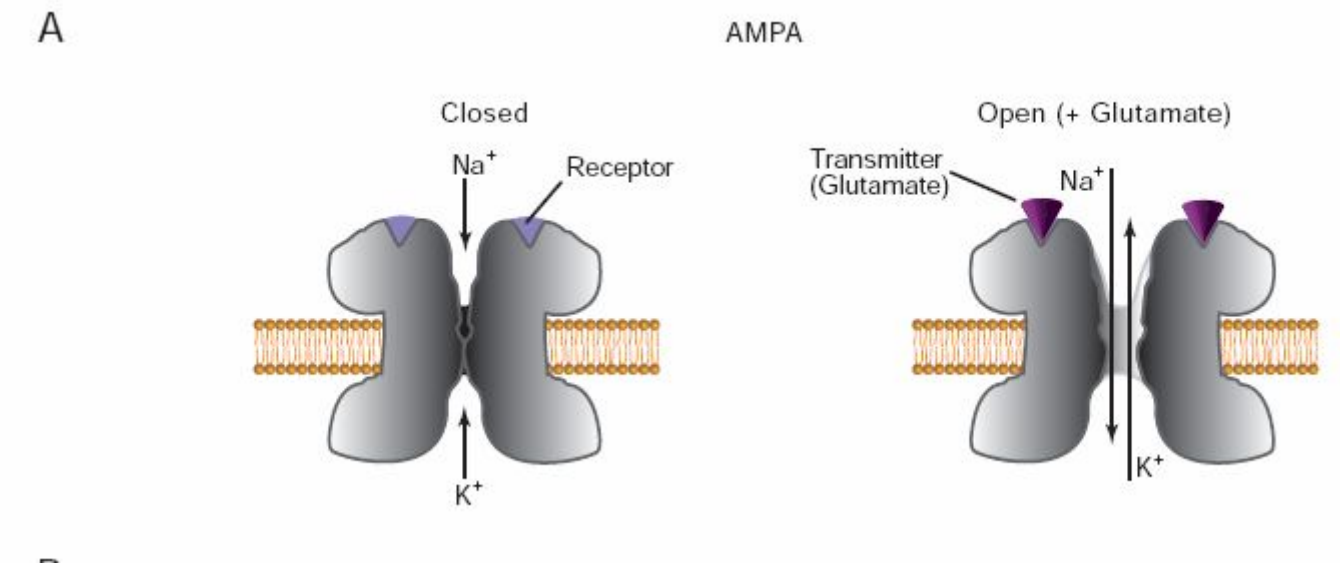
Plusieurs types de recepteurs de glutamate ont été identifiées. Trois d'entre eux sont des recepteurs ionotropiques distingues par leur agonistes :

recepteurs **NMDA**, recepteurs **AMPA**, recepteurs du **Kainate**

# Exemple de récepteur ionotropique



# Exemple de récepteur ionotropique



# LE GABA est LE MEDIATEUR HABITUEL DES SYNAPSES INHIBITRICES

Presques toutes les synapses inhibitrices du cerveau et de la moelle utilisent comme neurotansmetteur soit **l'acide gamma-aminobutyrique (GABA**), soit l**a glycine**.

Le pincipale precurseur du GABA est le **glucose,** métabolisé en glutamate par le cycle de Krebs ;la conversion du glutamate en GABA est catalyse par une enzyme la **décarboxylase** de l'acide glutamique (GAD)

# neurotansmetteur inhibiteur

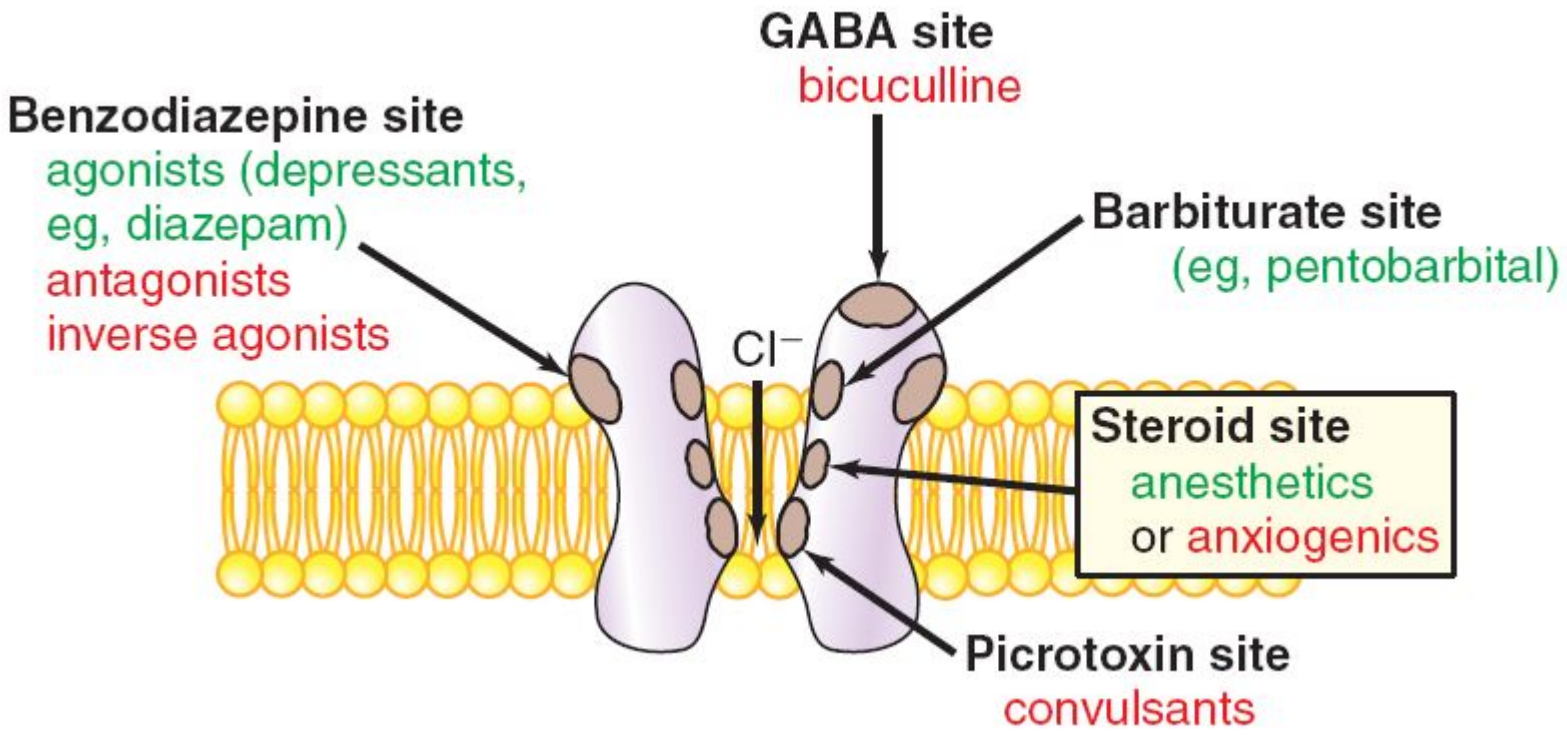
Trois types de recepteur du GABA:

**GABA A,GABA B, GABA C** . Avec les récepteurs:

GABA A et GABA C →IONOTROPE

GABA B→METABOTROPE

# Neurotransmetteur inhibiteur



# SYSTEMES NEUROCHIMIQUES DU SYSTÈME NERVEUX CENTRAL

# SYSTEMES CHOLINERGIQUES

A-Système nerveux périphérique:

-Jonction neuromusculaire.

-système nerveux vegetatif.

B-système nerveux central:

-rôle de l'Acetylcholine dans la mémoire (maladie d'Alzheimer)

# SYSTEMES MONOMINERGIQUES

- NORADRENALINE ou NOREPINEPHRINE
- DOPAMINE
- ADRENALINE ou EPINEPHRINE
- SEROTONINE

- AU NIVEAU du SYSTEME NERVEUX PERIPHERIQUE VEGETATIF ( Noradrénaline et Adrénaline surtout )

- AU NIVEAU DU SYSTÈME NERVEUX CENTRAL :

  - CONTROL DE LA MOTRICITE :DOPAMINE et NOYAU GRIS DE LA BASE (maladie de PARKINSON )

- CONTROL DES PROCESSUS COGNITIFS , EMOTIONNELS ,VIGILANCE…

# Pathologies due a des anomalies de la transmission synaptique dans le SNV

- La régulation des neurotransmetteurs appartenant au groupe des monoamines est perturbée dans divers troubles psychiatriques. De fait, la plupart des drogues psychotropes agissent sur un ou plusieurs stades de la synthèse, le stockage ou de la dégradation des monoamines

- L’hypothèse cholinergique en quelques mots, c’est l’idée que le dysfonctionnement du système cholinergique, une des principales voies de neurotransmission dans le cerveau et qui est fondamentale dans les mécanismes de mémorisation et de cognition, est une cause de la maladie d’Alzheimer.

- A l’heure actuelle, les traitements existant visent ce système cholinergique. Ces médicaments ont été validés comme permettant de retarder les symptômes de la maladie, même si leurs effets sont limités. Des doses plus importantes de ces traitements ont montré des meilleurs bénéfices sur les symptômes de la maladie mais avec des effets secondaires trop importants.

# Phénomènes de plasticité

LES CONNEXION SYNAPTIQUE SE MODIFIENT EN PERMAENCE=PHENOMENE DE PLASTICITE SYNAPTIQUE:

SUPPORT DES PROCESSUS ADAPTATIFS DU SYSTÈME NERVEUX

- Lors de l’embryogenèse, des synapses se forment ou sont détruites en permanence, preuve d’une plasticité importante qui se maintient tout au long de la vie.
- La modification à long terme de l’efficacité de la transmission synaptique est aujourd’hui considérée comme l’un des mécanismes cellulaires de la mémoire et de l’apprentissage

# CONCLUSION

La transmission synaptique garde une place très importante dans la transmission de l'information ,qui peut parcourir de grande distance en quelles que millisecondes ,ainsi la synapse a toujours fait l'objet de nombreuses études, d'autan plus que l'atteinte d' un constituant de cette structure peut être à l'origine de nombreuses pathologies affectant le système nerveux. La synapse constitue aussi le siège d'action de nombreuse substances pharmacologiques ,il est ainsi justifie de lui accordes une importance particulière.

# MERCI